Aus dem Institut für Cytobiologie und Cytopathologie
der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Thoenes

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Niere bei familiärem Diabetes insipidus renalis unter besonderer Berücksichtigung des juxtaglomerulären Apparates

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Joachim Dembowski
aus Lübeck

Marburg 1973

Fotodruck: E. Mauersberger, Marburg

Aus dem Institut für Cytobiologie und Cytopathologie
der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Thoenes

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Niere bei familiärem Diabetes insipidus renalis unter besonderer Berücksichtigung des juxtaglomerulären Apparates

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Joachim Dembowski

aus Lübeck

Marburg 1973

Fotodruck: E. Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 23.Nov. 1973
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. W. Thoenes
Korreferent: Prof. Dr. med. D. Klaus

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einführung	1
1.1.	Klinik und Pathophysiologie des familiären Diabetes insipidus renalis	1
1.2.	Pathologische Anatomie der Niere beim familiären Diabetes insipidus renalis und Fragestellung	4
2.	Klinische Daten, Untersuchungsgut und Methodik	6
3.	Licht- und elektronenmikroskopische Befunde	8
3.1.	Glomerulum	8
3.1.1.	Lichtmikroskopische Befunde	8
3.1.2.	Elektronenmikroskopische Befunde	9
3.2.	Tubulussystem	10
3.2.1.	Proximaler Tubulus	10
3.2.2.	Dünner Teil der Henle'schen Schleife	10
3.2.3.	Distales Nephron	11
3.2.3.1.	Gestreckter Teil des distalen Tubulus (dicker aufsteigender Teil der Henle'schen Schleife)	11
3.2.3.2.	Gewundener Teil des distalen Tubulus (Schaltstück)	11
3.2.3.3.	Cortikales Sammelrohr	12
3.3.	Juxtaglomerulärer Apparat	13
3.3.1.	Juxtaglomeruläre Zellen	13
3.3.1.1.	Lichtmikroskopische Befunde	13
3.3.1.2.	Eletronenmikroskopische Befunde	14
3.3.2.	Macula densa	17
4.	Erörterung der Befunde	18
4.1.	Tubulussystem	18
4.2.	Juxtaglomerulärer Apparat	19
4.2.1.	Hyperreninämie und Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates	19

Seite

4.2.2. Vorstellungen zum Aufbau des juxtaglomerulären Apparates und zur Reninlokalisation 21

4.2.3. Spezifische und unspezifische Granula im juxtaglomerulären Apparat 22

4.2.4. Reninbildungsorte im juxtaglomerulären Apparat 26

5. Abbildungen 29

6. Zusammenfassung 35

7. Literaturverzeichnis 37

1. Einführung

1.1. Klinik und Pathophysiologie des familiären Diabetes insipidus renalis

Der Diabetes insipidus (D.i.) ist als eigenes Krankheitsbild innerhalb der Störungen mit dem Symptom Polyurie seit 1674 bekannt, als THOMAS WILLIS ihn vom Diabetes mellitus abgrenzte (SKINNER,1961; ACKERKNECHT,1963; FRIEDERISZICK,1964). E.RÖMER hat 1914 eine Unterfunktion des Hypophysenhinterlappens (HHL) als Ursache des D.i. angesehen und die Substitutionstherapie mit HHL-Extrakten eingeführt (BLOOMFIELD,1960). Dabei zeigte sich in der Folgezeit, daß nur 85-95% aller D.i.Kranken (BIGGART, 1937) auf diese Behandlung ansprachen (BAILEY u. BREMER,1921; VEIL,1923; HAYMAN u. FANCONI,1926; ELMER et al.,1928; DE LANGE, 1935; BIGGART,1935; FANCONI,1938; FALTA,1938). Bei den restlichen Patienten hatten HHL-Extrakte nur einen kleinen oder gar keinen Effekt. Schon DE LANGE (1935) nahm bei diesen Fällen eine renale Funktionsstörung an.

Dem entspricht die heute gebräuchliche Einteilung des Diabetes insipidus:
1.Zentraler oder neurohypophysärer D.i., verursacht durch einen Mangel an antidiuretischem Hormon (ADH) und
2.Renaler oder nephrogener D.i., bei dem das distale Nephron für das endogen genügend gebildete ADH (MACDONALD,1955; LINNEWEH u.a.,1957) unempfindlich ist.

Die führenden Symptome sind bei beiden Formen die regelmäßige Ausscheidung großer Harnmengen und eine unzureichende oder fehlende Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Beim zentralen D.i. ist die ursächliche Läsion im hypothalamisch-neurohypophysären Bereich, d.h. in den Bildungs- und Sekretionsstätten des ADH zu suchen. Nur der renale D.i. stellt eine Nephropathie im eigentlichen Sinn dar. Bei ihm sind zu differenzieren: Erworbene, meist nur D.i.-ähnliche Zustände mit renaler oder extrarenal metabolischer Genese (BUCHBORN,1968; GEROK,1969; LANGE et al., 1970) und der familiäre D.i.

Diese zweite Form ist 1945 gleichzeitig von FORSSMAN und WARING et al. beschrieben worden. Die damals von WARING et al.

gemachten Angaben zur Symptomatik haben im wesentlichen noch heute Gültigkeit:

1.Beginn kurz nach der Geburt
2.unregelmäßiges und unerklärliches Fieber
3.chronische Obstipation
4.Erbrechen während der ersten drei Lebensmonate
5.Polydipsie und Polyurie, die nicht auf ADH ansprechen
6.hohe Serumwerte für Na^+ und Cl^-
7.hohe elektrische Hautwiderstände
8.rapid einsetzende Exsikkose
9.Unfähigkeit zur Bildung eines Harns mit hohem spez.Gewicht
lo.familiäres Vorkommen
11.alleiniges Auftreten bei Knaben (?)

Lediglich die von WARING et al. beschriebene Polydipsie fehlt oft. Viele Säuglinge mit D.i. zeigen statt dessen ein verhängnisvoll schwach ausgeprägtes Durstgefühl, als dessen Ursache die von LINNEWEH (1958) postulierte Sollwertverstellung des Durstzentrums infolge osmotischer Schädigung angesehen wird. Außerdem sind verschiedentlich Mädchen mit dem Vollbild der Erkrankung beobachtet worden (BRODEHL u. BRAUN,1964), ohne daß der ursprünglich angenommene rezessiv geschlechtsgebundene Erbgang mit voller Ausprägung bei hemizygoten männlichen Erbmalsträgern eindeutig widerlegt wäre (BUCHBORN,1968).

Nach BUCHBORN (1964) sind bis 1964 über 300 Anlageträger mit familiärem D.i.renalis bekannt geworden, von denen 159 hemizygote Genträger das Vollbild der Erkrankung zeigten. (Übersichten: LINNEWEH und JARAUSCH,1961; BUCHBORN,1968; GEROK,1969; UHLICH und BUCHBORN,1972 u.a.).

Als Ausdruck der ADH-Refrakterität beim D.i.renalis findet man unter osmotischer Diurese trotz ADH-Gabe einen hypotonen Diuresezuwachs (BUCHBORN, EDEL u. ANASTASAKIS,1959): Der hypoton vom dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife ins distale Konvolut fließende Harn (WIRZ,1956) erfährt wegen der Wasserimpermeabilität dieses und der weiteren Tubulusabschnitte keine Konzentrierung mehr (Störung der Phase II). Als Ort des Defektes beim familiären D.i.renalis gilt demnach das distale Nephron jenseits der Macula densa. Die Permeabilitätserhöhung für Wasser durch ADH konnte hier direkt nachgewiesen werden [distales Konvolut (WIRZ,1956; ULLRICH et al.,1964), kortikales Sammelrohr (GRANTHAM u. BURG,1966), medulläres Sammelrohr (MORGAN et al.,1968)].

Auf zellulärer Ebene hat man den Angriffsort (Einwirkung) von ADH auf der basalen Seite der Zellen zu suchen (LEAF,1960; GRANTHAM u. BURG,1966), während der Wirkort (Auswirkung) in der apikalen, dem Lumen zugewandten Zellmembran liegt (ULLRICH et al.,1955; MOREL et al.,1965; GRANTHAM,1971).

Die Kopplung von ADH an seinen Rezeptor soll durch eine kovalente Bindung zwischen der Disulfidbrücke des Cystin im ADH und freien Sulfhydril-(SH-) Gruppen der Rezeptoren zustande kommen (SCHWARTZ et al.,1960).

Es gilt als sicher, daß als intrazellulärer Transmitter zwischen der basalen und der luminalen Zellmembran 3',5'-AMP eine große Rolle spielt (ORLOFF u. HANDLER,1961,1967). Beim Gesunden ist ein Anstieg der 3',5'-AMP Konzentration im Harn sowohl nach direkter ADH-Gabe als auch nach einer Stimulation der endogenen ADH-Freisetzung zu beobachten, während dies bei Patienten mit zentralem D.i. nur nach direkten ADH-Gaben eintrat (TAKAHASHI et al.,1966; FICHMAN u. BROOKER,1972); bei Patienten mit familiärem D.i.renalis bleibt jede Reaktion aus (FICHMAN u. BROOKER,1972).

Aus den bisherigen Befunden muß angenommen werden, daß spezifische Rezeptoren für ADH an der basalen Zellmembran im distalen Nephron existieren und daß von den Substrat-Rezeptor-Komplexen unter Einflußnahme von Ca^{++} und K^{+} Adenylzyklase aktiviert wird, die unter Abspaltung von zwei Phosphatresten zu einem Konzentrationsanstieg von 3',5'-AMP führt. Über das zyklische AMP könnte es zur Bildung spezifischer Metabolite kommen, die ihrerseits auf die apikale Zellmembran einwirken (ORLOFF u. HANDLER,1967).

Das Wesen dieser Membran ist ebenfalls Gegenstand von Spekulationen. Die "pore-hypothesis" von KOEFOED-JOHNSON und USSING (1953) nimmt eine Vermehrung und/oder Vergrößerung schon vorhandener Poren unter dem Einfluß von ADH in einer einzigen Membran an, während die "series-barrier-hypothesis" von ANDERSEN und USSING (1957) und LEAF und HAYS (1962) zwei hintereinander geschaltete Barrieren annimmt, von denen die erste dichte unter ADH-Wirkung den Durchtritt von Harnstoff und Natrium, die zweite poröse den Durchtritt von Wasser regelt (LEAF,1967).

Neben der Leistung der Tubuluszellen interessieren im Zusammenhang mit Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes auch besonders Fragen einer veränderten Reninausschüttung, bestimmbar in Form der Plasma (Serum) - Renin-Aktivität. Beim Diabetes insipidus ist die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) erhöht (WERNING et al., 1969; RÖSSLER et al.,1972), und zwar sowohl bei Patienten im Zustand der hypertonen Dehydratation (unbehandelt) als auch bei solchen im Zustand einer diuretikabedingten hypotonen Dehydratation, so daß als Ursache der erhöhten PRA die Verminderung des extrazellulären Volumens angesehen wird (RÖSSLER et al., 1972).

Dem Renin-Angiotensin-System kommt über die Stimulation von Aldosteron eine Bedeutung für die Regulation des Na^+-Haushaltes zu. WERNING et al. (1969) haben jedoch bei Fällen von neurohypophysärem und GODART et al. (1968) bei einem Fall vom familiärem D.i.renalis keine gesteigerte Aldosteronexkretion gefunden. Für die Regulation des Wasserhaushaltes spielt Renin offenbar ebenfalls eine Rolle, konnten doch BONJOUR und MALVIN (1970) eine ADH-Freisetzung nach Renin- und Angiotensininfusionen zeigen.

Als Ort der Reninsynthese und -abgabe gilt heute allgemein der juxtaglomeruläre Apparat der Nieren, insbesondere die granulierten Zellen des Vas afferens. Fast alle Autoren sehen das morphologische Substrat einer erhöhten PRA in einer Hypergranulation dieser Zellen.

1.2. Patholgische Anatomie der Niere beim familiären Diabetes insipidus renalis und Fragestellung

In pathologisch-anatomischen Beiträgen zum familiären D.i.renalis wurden makroskopisch und röntgenologisch bei einer Reihe von Patienten dilatierte ableitende Harnwege gefunden. Nur in einem kleinen Teil dieser Fälle ließen sich allerdings unabhängig vom D.i. bestehende Abflußhindernisse ausschließen. Hier wurde angenommen, daß entweder die erweiterte und hypertrophierte Blasenwand zu einer Stenosierung der intramuralen Ureterenabschnitte führe oder daß das hohe Durchflußvolumen zu einer "funktionellen Obstruktion" geführt habe (CENANI u. FRIEDERISZICK,1963; MANSON et al.,1970; TEN BENSEL,1970). Lichtmikrosko-

pisch sind in autoptisch und bioptisch gewonnenem Nierengewebe keine pathognomonischen Veränderungen beobachtet worden (WARING et al.,1945; CANNON,1955; FLAX et al.,1955; MACDONALD,1955; DARMADY,1954; ABELSON,1968; BARTHE et al.,1972). Bei Mikrodissektionen fanden MACDONALD (1955), FETTERMAN (1962) und DARMADY et al. (1964) bei insgesamt 4 Fällen im Vergleich zur Norm stark verkürzte proximale Tubuli.

Elektronenmikroskopische Befunde liegen unseres Wissens bis jetzt nur über 2 Fälle vor. ABELSON (1968) berichtet über Veränderungen der glomerulären Epithelzellen und Basalmembranen sowie über myelinartige Strukturen in allen Tubulusabschnitten im Nierenpunktatzylinder eines 7 Monate alten Säuglings, BARTHE et al. (1972) über eine segmentäre Hyalinisierung des Mesangiums und Veränderungen der Mitochondrien (Matrixschwellung, Verminderung und Desorientierung der Cristae) sowie über eine Verbreiterung der Basalmembranen aller Tubulusabschnitte bei einem 7 jährigen Kind (dieselben Veränderungen finden sie auch an Nieren bei zentralem D.i. der verschiedensten Genese).

In der vorliegenden Arbeit soll an einem Fall, bei dem gründliche klinische Untersuchungen vorgenommen wurden und Nierenbiopsiematerial zur licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung zur Verfügung stand, zu der Frage nach Veränderung der Feinstruktur der Niere beim familiären D.i.renalis Stellung genommen werden. Im Hinblick auf die Renin-Problematik beim D.i. wird dabei neben dem Tubulussystem auch auf den juxtaglomerulären Apparat eingegangen, da hierzu noch keine pathologisch-anatomischen Untersuchungen vorliegen.

2. Klinische Daten, Untersuchungsgut und Methodik

Das untersuchte Nierengewebe stammt von einem 7 jährigen Knaben, bei dem erstmals im dritten Lebensmonat die Diagnose eines familiären D.i.renalis gestellt worden ist. Das Kind zeigte nach normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf (Geb.Gew.: 3000 g) folgende Symptome: viel Durst, Polyurie, rezidivierende Fieberschübe, Erbrechen, Obstipation und eine allgemeine Entwicklungsverzögerung.
Bei einer wiederholten Kliniksaufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg ergab sich bei dem Kind im Alter von 7 Jahren folgender Befund[+]:
Körperliche und geistige Retardierung. Leichte Mikrocephalie. Oligophrenie. Starke motorische Unruhe. Deutliche Zeichen der Dehydratation. Temp.: 38,4°C. Polydipsie (4-5 l/die). Polyurie. Klinisch kein pathologischer Befund der inneren Organe. RR 115/70 mm Hg. Laborwerte: Blut: Hb 11,8g%. 4,35 Mill Ery. 10800 Leuko. BKS 25/57 mm n.W. Nüchternblutzucker 76mg%. Harnstoff-N 25,0mg%. Harnsäure 8,2mg%. Cholesterin 360mg%. Ges.Eiweiß 7,4g%. Alkal.Phosphatase 62 mU. ASL 50E. PBJ 8,6µg%. Ionogramm: Na^+ 165mÄq/l. Cl^- 137mÄq/l. K^+ 3,7mÄq/l. Ca^{++} 10,2mg%. PO_4 4,5mg%. Osmolarität 340mosmol/l. Säure-Basen akt pH 7,370. P_{CO_2} 40,3Torr. BE -1,7mval/l. St.Bic. 22,5mval/l. Plasmareninaktivität 120,0 ng/ml. Reninsubstrat 1260 ng/ml. Urin: Im K-Urin chemisch, mikroskopisch und bakteriologisch kein patholgischer Befund. Spez. Gew. 1005. pH 5. $Na^+ - K^+$ - Quotient 1. 17-Ketosteroide 3,07mg/24h. Nierenfunktionsuntersuchungen: max.spez.Gew. im Konzentrationsversuch 1007. U/P_{osm} 0,32. Unter Gabe von 60 mE ADH i.v. keine Änderung der Konzentrationsleistung der Nieren.

Die Behandlung erfolgte anfangs mit Furosemid allein, nach zwei Wochen mit Furosemid und Spironolacton. Am 5.Tag der kombinierten Diuretikabehandlung wurde in offener Biopsie der rechten Niere ein 3x5x5 mm großer Gewebekeil entnommen.
Der größere Teil des Gewebsstückchens wurde unmittelbar nach der Entnahme in 4%igem Formalin 24 Stunden fixiert und nach der Ent-

[+] Für die Überlassung der klinischen Daten danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. D.G e k l e, Universitäts-Kinderklinik Würzburg.

wässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe in Paraffin eingebettet. Die Färbung der Schnitte erfolgte mit HE, nach van Gieson und Pearse.

Der kleinere Teil des Gewebematerials wurde zu etwa 1 mm^3 großen Stückchen geschnitten, 1 Stunde lang in 1%iger, auf pH 7,3 gepufferter (Sørensen) OsO_4-Lösung fixiert und nach Passage einer aufsteigenden Alkoholreihe mit Hilfe von Gelatinekapseln in Epon eingebettet (LUFT,1956). Mit dem Reichert-Ultramikrotom wurden davon Schnittserien hergestellt: Zuerst Semidünnschnitte (Färbung mit Silbermethenamin [MOVAT,1961] oder Methylenblau), danach gezieltes Zuspitzen der Blöckchen auf die jeweils interessierenden Strukturen; dann Dünnschnitte. Diese wurden auf Formvar-befilmte Kupfernetze (Maschenbreite 117 und 200 µm) oder zusätzlich Kohle-bedampfte, trägerfreie Lochblenden aufgefangen, mit Bleicitrat (REYNOLDS,1963) oder Uranylacetat (WATSON,1958) und Bleicitrat nachkontrastiert und bei Primärvergrößerungen von 1000-35000:1 mit dem Siemens Elmiskop I untersucht. Neben Einzelaufnahmen aller erreichbarer Gewebsanteile wurden Photomontagen (2000-3000:1) mehrerer Gefäßpole angefertigt.

3. Licht- und elektronenmikroskopische Befunde

Das gewonnene Exzisat umfaßt im wesentlichen Nierenrinde. In einem schmalen Streifen schließt sich daran Gewebe der äußeren Markzone an. Über die Rinde, die oberflächlich von einer dünnen Kapsel begrenzt wird, verteilen sich insgesamt 130 Glomerula; 15 von ihnen sind unreife, in Verödung begriffene Formen (9 davon finden sich direkt unterhalb der Kapsel, 6 etwas tiefer). Die Tubuli stehen dicht bei dicht und zeigen allesamt ein normales Bild. Die Anschnitte der gewundenen Tubuli im Rindenlabyrinth wurden ausgezählt. Bei der Gegenüberstellung der Anschnitthäufigkeit solcher mit Bürstensaum (proximale Tubuli, n=3292) und solcher ohne Bürstensaum (distale Tubuli, n=1842) ergibt sich eine Relation von 1,8. (In Ermangelung normalen kindlichen Nierengewebes dienten zu Vergleichsmessungen Nierenbiopsien von drei Kindern mit Minimalveränderungen nach therapiebedingter Rückbildung des nephrotischen Syndroms).
Das Interstitium ist ohne Faser- oder Zellvermehrung.

3.1. Glomerulum

3.1.1. Lichtmikroskopische Befunde

Von den Verödungsformen abgesehen, zeigen in den Paraffin- und Semidünnschnitten alle Glomerula entfaltete Schlingenkonvolute, an deren Rand gelegentlich pallisadenartig aufgereihte Podozyten stehen. Die einzelnen Kapillarlumina sind von zarten Basalmembranen umgeben. Ausgehend vom Gefäßpol ziehen mäßig verbreiterte Mesangialstraßen fächerförmig in die Peripherie (Abb. 5a). Eingebettet in die höchstens leicht vermehrte Matrix liegen bis zu 6 Mesangiumzellen nebeneinander. Hilusnah häufiger als peripher zeigen sie in ihrem Cytoplasma einzelne PAS-positive Granula. Im Bereich des Gefäßpols stehen sie mit den juxtaglomerulären Zellen in kontinuierlicher Verbindung.
In den Kapillaren liegen vereinzelt Erythrocyten oder Thrombocyten. Hyalinisierungen, Halbmondbildungen und Schlingen-Kapsel-Verwachsungen fehlen.

3.1.2. Elektronenmikroskopische Befunde

Die Kapillaren zeigen zum ganz überwiegenden Teil regelrecht geformte Basalmembranen, die sich gelegentlich subendothelial, meist in Höhe der Endothelkerne etwas aufsplittern. Ihre Dicke haben wir in 220 Messungen mit 4220 ± 996 Å bestimmt (gemessen wurde der Abstand zwischen der epithelialen und der endothelialen Zellmembran im freien Teil peripherer Kapillarschlingen . Ein signifikanter Unterschied zu Werten eigener Vergleichsmessungen und solcher aus der Literatur (JØRGENSEN u. WEIS BENTZON,1968) ergab sich nicht). Am Gefäßpol setzen sie sich kontinuierlich fort: teils in die Basalmembranen der juxtaglomerulären Arteriolen, teils in die der Bowman'schen Kapsel. Diese ist hilusnah an manchen Glomerula aufgefasert, so daß lange, schmale, landkartenähnlich strukturierte Dichteunterschiede in ihr entstehen.

Das Endothel legt sich der Basalmembran über den größten Kapillarumfang als niedriger, fenestrierter Cytoplasmawall an, hier und da durch eine breitbasige Vorbuckelung verstärkt. In gelegentlichen Flachschnitten sieht man seine Siebplatten- oder in Kernnähe Schwammwerkformation.

Auf der Außenseite der Basalmembran zeigen sich statt der schmalen, mit leichter basaler Auftreibung in die Lamina rara externa eintauchenden Fußfortsätze stellenweise epitheliale Cytoplasmaplatten mit der Breite von 10 bis 15 normalen Füßchen.
In den Raum zwischen benachbarte Kapillarlumina gruppieren sich die Zellen des Mesangiums, von denen nicht selten 3 bis 4 im Schnitt nebeneinander getroffen sind. Ihre Ausläufer bilden ein vielmaschiges Netzwerk, in dessen Lücken sich die amorphe oder feinfibrilläre Mesangiummatrix kolben- oder hakenförmig vorbukkelt. Die ellipsoiden Kerne sind flockig entmischt und zeigen flache Einbuchtungen. Neben Mitochondrien, Centriolen und vorwiegend haufenförmig angeordneten Glykogenpartikeln liegen Ergastoplasmazisternen, Golgi-Apparate, multivesikuläre Körperchen und einige Granula in seiner Umgebung. Die langgestreckten, etwas verbreiterten Profile des Ergastoplasmas mit feinflockigem Inhalt und die Golgi-Apparate mit einer großen Anzahl von Vesikeln sind kräftig entwickelt. Bei den einzeln oder in klei-

nen Grüppchen angeordneten Granula sind zu differenzieren: 1.Dichte homogene, membranbegrenzte oder unscharf abgesetzte Granula, 2.Granula, die zusätzlich kleine, stark osmiophile Tröpfchen enthalten und 3.Körperchen mit körniger, stellenweise klümpchenartig verdichteter Matrix und peripher liegenden, homogenen, wenig elektronendichten Tropfen (Abb. 5b).

3.2. Tubulussystem

3.2.1. Proximaler Tubulus

Die Zellen des gewundenen proximalen Tubulus zeigen den bekannten polaren Bau. Auf der luminalen Seite tragen sie den Bürstensaum mit den darunter gelegenen Invaginationen und abgeschnürten Bläschen, auf der basalen bilden Fortsätze verschiedener Stärke das bis zur halben Zellhöhe hinaufreichende basale Labyrinth. In die Fortsätze sind große, langgestreckte Mitochondrien eingelagert, weitere rundliche Mitochondrienanschnitte finden sich im gesamten übrigen Zellraum. Um den mittelständigen Kern liegen vereinzelte schmale Profile des rauhen ER, freie Ribosomen, Microbodies und die schon lichtmikroskopisch als PAS-positive Körperchen auffallenden membranbegrenzten Granula. Ihrem Aussehen nach lassen sich drei Formen unterscheiden: 1.Granula mäßiger bis stärkerer Elektronendichte mit körniger Matrix und einzelnen, meist peripher gelegenen tropfigen Einschlüssen unterschiedlicher Größe. 2.Stark elektronendichte Partikel mit eingeschlossenen Myelinfiguren. 3.Mäßig elektronendichte Körper mit deutlich dichteren, unscharf begrenzten Einschlüssen.

In den Zellen des gestreckten Teils des proximalen Tubulus lassen sich ebenfalls keine pathologischen Veränderungen nachweisen. Der Norm entsprechend finden sich gröbere luminale Mikrovilli als im gewundenen Abschnitt, ein über die ganze Zelle verteiltes Chondriom und zahlreiche osmiophile Granula. Das flache basale Labyrinth ist normal entwickelt.

3.2.2. Dünner Teil der Henle'schen Schleife

Ähnliche Granula wie der proximale Tubulus bieten auch die relativ selten getroffenen Anschnitte der dünnen Henle'schen Schleife. Sie liegen hier einzeln oder in kleinen Gruppen im Bereich um den Kern oder in den gewöhnlich schmalen internukleären Cytoplasmabrücken, die dann zum Lumen hin vorgebuckelt

sind. Sie sind vergleichsweise elektronendicht. Viele zeigen tropfige Einlagerungen, die sie als Residualkörper kennzeichnen.

3.2.3. Distales Nephron

3.2.3.1. Gestreckter Teil des distalen Tubulus (Dicker aufsteigender Teil der Henle'schen Schleife)

Die Zellen des gestreckten Teils des distalen Tubulus buckeln sich stark ins Lumen vor, so daß die seitlichen Schlußleistenkomplexe oft erst die Hälfte der gesamten Zellhöhe markieren. Die homogenen Kerne liegen in der Zellmitte oder etwas nach apical verschoben. Die cristareichen Mitochondrien mit ihren runden oder ovalen Schnittflächen scheinen regellos über den gesamten Zelleib verteilt. Zwischen ihnen finden sich einzelne schmale Profile des rauhen ER und freie Ribosomen. Im perinucleären Bereich, meist seitlich neben dem Kern liegen ein bis zwei gut entwickelte Golgi-Apparate mit einer größeren Anzahl von Vesikeln. In der apicalen Zellhälfte sieht man vereinzelt stark osmiophile Granula, die teils ganz homogen sind, teils unregelmäßige, verwaschene oder rundliche Entmischungen zeigen. Bedeckt von einer schmalen flaumigen Auflage springen auf der apicalen Zellseite kurze Microvilli oder Zapfen ins Lumen vor. Das basale Labyrinth ist in Zellmitte relativ flach, in den seitlichen Partien reicht es dagegen bis zur Hälfte der Gesamtzellhöhe hinauf und schließt Mitochondrien ein.

3.2.3.2. Gewundener Teil des distalen Tubulus (Schaltstück)

Die Zellen des gewundenen Teils des distalen Tubulus (Schaltstück) bieten ein ganz ähnliches Bild wie die des gestreckten. Der apicale Zellteil bildet jedoch keine Kuppe, so daß die gesamte luminale Zellbegrenzung ungefähr auf Höhe der Schlußleistenkomplexe verläuft. Das basale Labyrinth ist kräftiger ausgebildet und wird auch hier in den seitlichen Partien höher. Mit einer gewissen Regelmäßigkeit enthält es Mitochondrien, die in gestreckter, den Zelleinfaltungen folgender Richtung verlaufen. In unregelmäßiger Ausrichtung finden sie sich auch im übrigen Zellkörper. Zwischen ihnen liegen spärlich entwickelte Profile des rauhen ER, etwas reichlichere freie Ribosomen,

langgestreckte Schläuche und Sacculi des glatten ER und seitlich oder oberhalb der in der Zellmitte befindlichen Kerne einzelne Golgi-Komplexe. Die apicalen Abschnitte enthalten hin und wieder osmiophile Granula, entweder homogen oder zusammengesetzt aus dichtem grobkörnigem oder klumpigem Material und einzelnen runden, weniger dichten Körperchen.

3.2.3.3. Corticales Sammelrohr

Sowohl im gewundenen als auch im gestreckten Teil sind die Anschnitte des corticalen Sammelrohrs gekennzeichnet durch das Nebeneinander von hellen und dunklen (Schalt-) Zellen.
Die hellen Zellen haben etwa die gleiche Dichte wie Schaltstückzellen. Die Zellkontur ist im gewundenen Abschnitt hochprismatisch oder keilförmig und flacht sich im weiteren Verlauf ab. Die Zellbegrenzung zum Lumen entspricht der in den übrigen distalen Nephronabschnitten, lateral findet sich eine einfache interzelluläre Verzahnung, die nach distal zu noch geringer wird. Das flache basale Labyrinth besteht stellenweise nur aus Membraneinfaltungen, die sich perlschnurartig im Cytoplasma verlieren. Über dem basal gelegenen Kern befinden sich der Golgi-Apparat, spärliches rauhes ER, relativ viele freie Ribosomen und unregelmäßig gestaltete Lipidkörperchen. Im Zellapex liegen eine Anzahl glattrandiger Bläschen und Tubuli.
Ein dichteres Grundplasma als die hellen Zellen zeigen die dunklen (Schalt-) Zellen. Sie enthalten mehr Mitochondrien und einen kräftigen Golgi-Apparat mit reichlich glattwandigen Bläschen. Das rauhe ER ist auch bei ihnen gering entwickelt, dagegen fällt eine reiche Ausstattung mit freien Polysomen auf. In ihrer Kontur entsprechen die Schaltzellen ihren hellen Nachbarzellen. Eine Veränderung der Zahlenrelation von hellen und Schalt-Zellen ist eindrucksmäßig nicht erkennbar.

3.3. Juxtaglomerulärer Apparat

3.3.1. Juxtaglomeruläre Zellen

3.3.1.1. Lichtmikroskopische Befunde

In den Paraffinschnitten erscheint der juxtaglomeruläre Apparat (JGA) stärker entwickelt als normal. Pro 100 Glomerula ist er 52,5 mal getroffen. Die Macula densa ist nach Anschnitthäufigkeit und Zellzahl vergrößert. Die Wände der Arteriolen am Gefäßpol der Glomerula sind regelmäßig verbreitert, auch der Bereich der Goormaghtigh'schen Zellen ist auffallend stark entwickelt. In beiden Zellregionen findet sich eine kräftige perjodat-positive Granulierung, die durch die Bestimmung des juxtaglomerulären Granulationsindex (JGI) nach Hartroft quantitativ erfaßt wurde. Bei der Auszählung aller 115 Glomerula ergab sich ein Wert von 72,2[+].

In den Silbermethenamin-gefärbten Semidünnschnitten stellt sich folgendes Bild dar (Abb. 1a) : Entfernt vom JGA besteht die Wand der Arteriolen aus einer einschichtigen Lage glatter Muskelzellen. Sie sind charakterisiert durch ihre spindelige Form, ihre Ausrichtung quer zur Gefäßachse, ihr helles Cytoplasma und ihre länglichen, meist hellen homogenen Kerne. Manchmal erkennt man in ihnen eine feine, eben sichtbare Granulation, die in längsgeschnittenen Zellen streifig angeordnet ist und der Hauptachse der Zellen folgt. Daneben findet man in einigen Muskelzellen einzelne PAS-positive Granula, und zwar um so zahlreicher, je mehr man sich dem Gefäßpol annähert.

Kurz vor dem Anschluß ans Glomerulum - beim Vas afferens etwa 8-12 Zellbreiten davor, beim Vas efferens 6-10 Zellbreiten danach und hier insgesamt in schwächerer Ausprägung - legt sich eine Lage dunklerer Zellen von außen an die Gefäßmedia an. Sie nimmt schnell an Mächtigkeit zu und ersetzt binnen kurzem die Gefäßmuskelzellen der Media durch ein breites, mehrschichtiges juxtaglomeruläres Zellpolster. Fachwerkartig durchzieht ein System feiner, schwach angefärbter Membranen diese Polster,

[+] Für die Bestimmung des JGI danke ich Herrn Dr. U.Schneider, Marburg, jetzt Würzburg (vgl. Lit.Verz.).

schließt hier große kernhaltige Zelleiber ein, dort kleine, platte, kernlose Zellausläufer.
Die Zellkerne sind in ihrer Mehrzahl 5-8 µm groß, zeigen gleichmäßig verteiltes, grob granulär entmischtes Chromatin und deutliche Nukleoli. Bei einigen in den Randteilen des JGA verstreut liegenden Kernen ist das Chromatin dagegen dichter; relativ häufig finden sich hier perinukleäre Vakuolen.
Das Cytoplasma der juxtaglomerulären Zellen erscheint im ganzen stärker angefärbt als bei den glatten Muskelzellen und bei höherer Auflösung - namentlich in den großflächigeren Anschnitten - durch ein lebhaftes Nebeneinander perjodat-positiver Granula und unregelmäßig konfigurierter optisch leerer Räume nahezu schwammartig strukturiert. Innerhalb der Zellen liegen die Granula allein oder zu mehreren, teilweise konfluierend, manchmal in Haufen zu 10 bis 20 Stück. In der Nachbarschaft zur Macula densa und dem glomerulären Hilus treten diese granulierten Zellen massiert auf (Abb. 1a). Manchmal setzen sie sich entlang dem Gefäßstiel bis ins Glomerulum fort. Eine lichtmikroskopisch entsprechende Granulierung, meist allerdings ohne die reiche Vakuolisierung, findet sich, wie schon beschrieben, auch in den Gefäßpol-nahen Mesangiumzellen (Abb. 5a).

3.3.1.2. Elektronenmikroskopische Befunde

Vor dem Eintritt des Vas afferens in den juxtaglomerulären Apparat bilden ausschließlich glatte Muskelzellen die Media der Gefäßwand. Konzentrisch legen sich die länglichen Zellen um das Rohr aus Endothel und Membrana lim.int. Die parallel angeordneten, der Zellachse folgenden Myofilamente zeigen in ihrem Verlauf oder an ihrer Verankerung an der Zellmembran unscharf begrenzte Verdichtungen (attachment- bzw. anchorage zones). Die zentral gelegenen, ovoiden Kerne erscheinen meist fein granulär, manchmal auch flockig entmischt. Über den Zelleib verstreut und sich zwischen die Fasern einordnend, liegen relativ spärlich entwickelte Organellen und am Zellrand eine Anzahl kleiner Vesikel. Dazwischen findet man in manchen Zellen ein oder mehrere Lipofuscin-Körperchen.
Jede einzelne Muskelzelle ist neben der Zellmembran von einem dünnen Mantel basalmembranartiger Substanz umgeben, der in konti-

nuierlichem Zusammenhang mit der Membrana lim.int. steht. Stellenweise fehlt er, so daß dort die Membranen benachbarter Muskelzellen direkt aneinander treten.
Mit der Annäherung des Vas afferens an die Eintrittsstelle ins Glomerulum treten einzelne juxtaglomeruläre Zellen von außen an das Gefäß heran. Sie bilden bald eine zusammenhängende Zellage, die scheidenartig um den Schlauch glatter Muskelzellen herumliegt. Diese werden niedriger und verlieren sich unter konusartigem Verlauf ganz (Abb. 2 u.3). Ihre Stelle nehmen unter vereinzeltem Auftreten von "Übergangszellen" (s.Seite 17) juxtaglomeruläre Zellen ein, die wie typischerweise die gesamte Wand des Vas afferens und Vas efferens bilden, sich außerdem in den Raum zwischen den Arteriolen ausbreiten und sich weiterhin über das Infundibulum in das Glomerulum hinein fortsetzen, wo sie ins Mesangium übergehen (Abb. 2 u. 3). Die Kerne der juxtaglomerulären Zellen sind unregelmäßig polygonal geformt und vielfach flacher oder tiefer gekerbt. Im flockig kondensierten Chromatin auf der Innenseite der Kernhülle sind zahlreiche Kernporen erkennbar. Der perinukleäre Spalt zeigt an manchen Stellen umschrieben Erweiterungen, manchmal auch Vakuolen. Das Ergastoplasma ist in allen Anschnitten erweitert, meist in Form ellipsoider oder unregelmäßig abgeflachter, gleichsam zusammengedrückter Säcke, die meist für sich, manchmal aber in kontinuierlichem Zusammenhang stehen (Abb. 4b).

Die Golgi-Apparate der meisten juxtaglomerulären Zellen sind außerordentlich kräftig entwickelt. Hufeisen- oder W-förmige Pakete übereinandergeordneter Zisternen, umgeben von einer Anzahl Vesikel, ziehen von Kernnähe bis in die Zellperipherie (Abb. 4a u. c). Manche Zellen zeigen außer den überall verbreiteten Ribosomen eine feine Körnelung aus Elementen, die größer als Ribosomen erscheinen und einzeln oder in unregelmäßigen Gruppen zusammen liegen. Es dürfte sich dabei um Glycogen handeln.
Hervorstechend ist der Gehalt der juxtaglomerulären Zellen an elektronendichten Granula, die in unterschiedlicher Größe, Form und Struktur vorliegen:
Die kleinsten Granula (Protogranula) zeigen stets enge räumliche Beziehungen zum Golgi-Apparat (Abb. 4a u. c). Als 0,2-0,3µm lange, schmale, meist unscharf konturierte Partikel liegen sie

innerhalb der Golgi-Zisternen, als etwas größere (0,5-0,6 µm) rhomboide oder stabförmige Körperchen immer noch in der Nähe der Golgi-Zonen, nicht selten auf deren Konkavseite. Im zweiten Fall sieht man sie manchmal von einer knapp anliegenden Membran umgrenzt (Abb. 4c). Bei starker Vergrößerung lassen sie ein feines Strichmuster erkennen. Hin und wieder liegen 2-5 rhomboide Protogranula, teils zusammen mit feinkörnigem und kleinvesikulärem Material in einer membranbegrenzten Vakuole mit heller Grundmatrix (Abb. 4c). Eine bestimmte Anordnung nehmen sie dabei nicht ein. Die Grenzen der Protogranula können mehr und mehr verschwimmen (Abb. 4d). Protogranula sind auch in einigen größeren, runden (reifen) Granula zu erkennen. Teils liegt ein einzelnes in der Längsachse eines ellipsoiden Granulum, teils liegen sie dicht aneinandergefügt zu mehreren in einer mäßig elektronendichten Matrix, die zusätzlich feinkörniges oder vesikuläres Material enthalten kann und von einer Doppelmembran umhüllt wird (Abb. 4b). Die meisten der reifen Granula sind aber homogen und lassen außer gelegentlichen fetzigen Dichteunterschieden keine Strukturen im Inneren erkennen (Abb. 4a). Größtenteils sind sie ellipsoid, manchmal - insbesondere dort, wo sie dicht gepackt zwischen dem erweiterten Ergastoplasma liegen - unregelmäßig polyzyklisch und dann so groß wie mehrere zusammengelagerte runde Granula. In ihrere Elektronendichte variieren sie beträchtlich. Man sieht völlig dichte und - über alle Zwischenstufen - solche, die sich nur wenig vom umgebenden Cytoplasma unterscheiden.

In einigen der blasseren Granula sind Einschlüsse zu beobachten, teils kleine, runde, osmiophile Partikel, die etwas größer und dichter als Ribosomen erscheinen (Abb. 4f), teils kleine und grössere einzeln liegende Vesikel, teils auch multivesicular-body-ähnliche Strukturen oder myelinartige Figuren (Abb. 4e).

Daneben zeigen einige der blasseren Granula - kombiniert mit Einschlüssen oder solitär - deutliche Dichteunterschiede in Form randständiger oder verstreut liegender, unscharfer, wolkenartig konfigurierter Kondensationen. Dazwischen erscheinen manchmal auch elektronendichtere grobkörnige Partien. Diese grobkörnige Struktur erfüllt einige Granula ganz. Auch bei ihnen sieht man Partien abwechselnd starker Elektronendichte, wobei einzelne Teile weiter abblassen, andere sich weiter verdichten. Zwanglose

Überleitungen finden sich darunter zu Lipofuscin-artigen Körperchen, die durch folgende Merkmale gekennzeichnet sind (Abb. 4b): grobkörnige, mäßig elektronendichte Grundmatrix mit eingeschlossenen unscharf begrenzten Bezirken stärkerer Dichte und membranbegrenzten, oft randständigen Bläschen mit wenig dichtem, homogenem Inhalt.
An der Gesamtgranulation (457 elektronenmikroskopisch erfaßte Granula) sind echte Sekretgranula zu ungefähr zwei Dritteln, Lipofuscin-artige Granula zu etwa einem Drittel vertreten.
Die oben (Seite 15) erwähnten Übergangszellen, die nur vereinzelt auftreten, vereinen sowohl Elemente der glatten Muskelzellen als auch solche der juxtaglomerulären Zellen in sich. Ihre Anschnitte sind größer als die glatter Muskelzellen.Infolge reicher perinucleärer Organellenausstattung, u.a. auch mit spezifischen Granula, zeigen sich ihre Myofibrillen nur noch als schmales randständiges Band.

3.3.2. Macula densa

An das Polster juxtaglomerulärer Zellen legt sich der distale Tubulus mit seiner Macula-densa-Formation an, einer Platte hoher, schmaler Zellen mit großen, dicht nebeneinander stehenden Kernen und einem vergleichsweise geringen Cytoplasmavolumen.Das Chondriom ist wesentlich schwächer entwickelt als in den umgebenden Zellen des distalen Tubulus. Die einzelnen runden oder langgestreckten Mitochondrien verteilen sich regellos über das Cytoplasma. Der Golgi-Apparat findet sich in dem schmalen Cytoplasmastreifen seitlich neben dem Kern oder liegt supranucleär. Freie Ribosomen und Anschnitte des glatten ER sind über den Zelleib verstreut. Das rauhe ER zeigt sich in einzelnen schmalen Profilen oder stellenweise auch in blasig ausgeweiteten Räumen.
Auf der luminalen Seite tragen die Zellen einzelne kurze Fortsätze, die seitlichen Zellbegrenzungen verlaufen annähernd gestreckt.Ein basales Labyrinth besteht nicht, dafür aber eine basale Zone inniger Verzahnung von Fortsätzen der Macula-densa-Zellen und der basalmembranartigen Substanz, die alle juxtaglomerulären Zellen umgibt und hier besonders breit ist. Von den benachbarten Zellen des normalen distalen Tubulus setzen sich die Macula-densa-Zellen scharf ab.

4. Erörterung der Befunde

4.1. Tubulussystem

In lichtmikroskopischen Untersuchungen der Niere beim familiären D.i.renalis sind bisher keine charakteristischen Befunde erhoben worden (WARING et al.,1945; CANNON,1955; FLAX u. GERSH,1955; MACDONALD,1955; KIRMAN et al.,1956; ERAK et al.,1957; WATTIEZ et al.,1957; ABELSON,1968; BARTHE et al.,1972). Lediglich bei der Ausmessung der verschiedenen Nephronabschnitte nach Mikrodissektionen wurde bei 4 Fällen im Vergleich zur Norm stark verkürzte proximale Tubuli beobachtet. Da an den Paraffinschnittpräparaten unseres Materials die distalen Tubuli stellenweise etwas vermehrt schienen, haben wir die Anschnitthäufigkeit der proximalen und distalen Nephronabschnitte festgestellt (ausgezählte Tubuli n=5134, davon proximal n=3292, distal n=1842. Quotient prox:dist.=1,78) und sie mit den Verhältnissen an Nieren mit Minimalveränderungen (Minimalglomerulitis) verglichen (a. prox.: 2132, distal: 1224, Quotient: 1,74; b. prox.: 592, distal: 322, Quotient: 1,84; c. prox.: 685, distal: 444, Quotient: 1,54). Ein Unterschied im Verhältnis der proximalen und distalen Nephronabschnitte zwischen der D.i.renalis-Niere und den zum Vergleich herangezogenen kindlichen Nieren (bei Minimalveränderungen) ergab sich also nicht.

Von elektronenmikroskopischer Seite ist unseres Wissens bisher nur in 2 Arbeiten die Feinstruktur der Niere bei familiärem D.i. renalis untersucht worden, dies an Gewebe eines 7 Monate alten (ABELSON,1968) und eines 7 Jahre alten (BARTHE et al.,1972) Kindes. Im ersten Fall fanden sich neben einer Hyperplasie des glomerulären Epithels, das plumpe verschmolzene Fußplatten zeigte, und einer undifferenzierten Basalmembran ohne die typische Dreischichtung vor allem myelinartige Figuren in allen Tubulusabschnitten. Diese hatten manchmal enge Beziehungen zur mitochondrialen Außenmenbran, traten aber auch innerhalb der Mitochondrien selbst auf. Im zweiten Fall wurde eine leichte segmentäre Hyalinose des Mesangiums beschrieben, besonders aber Veränderungen an den Mitochondrien (Matrixschwellung, Cristae: vermindert, disloziert, desorientiert, zur Ringform aufgerollt), eine Dilatation der Elemente des Golgi-Apparates, eine Verbreiterung und

Lamellierung der tubulären Basalmembran, eine Erweiterung der basalen Labyrinthspalten, sowie eine Schwellung des Bürstensaums im proximalen Tubulus.
In der eigenen Untersuchung, bei der alle erreichbaren Tubulusabschnitte der Rinde und der äußeren Markregion in über 600 Einzelaufnahmen dargestellt wurden, fanden sich demgegenüber keine regelmäßigen und charakteristischen Veränderungen. Dies gilt auch für das distale Nephron, dem entsprechend seiner pathogenetischen Bedeutung für den familiären D.i.renalis besondere Aufmerksamkeit galt. Weder in der zellulären Architektur, noch in der Struktur der Organellen oder der Zellmembran zeigten sich von der Norm abweichende Besonderheiten. Es ist daher fraglich, ob die von ABELSON (1968) und BARTHE et al. (1972) erhobenen Befunde mit dem familiären D.i.renalis in irgendeinem Zusammenhang stehen, zumal sie verschiedener Art sind und sich bei ABELSON auf alle Tubulusabschnitte beziehen, bei BARTHE et al. auf das proximale Konvolut konzentriert sind; darüberhinaus traten die von BARTHE et al. beschriebenen Veränderungen in der gleichen Weise auch in Nieren bei zentralen D.i.-Fällen der unterschiedlichsten Genese auf.

4.2. Juxtaglomerulärer Apparat

4.2.1. Hyperreninämie und Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates

Neben dem morphologisch offenbar nicht erfaßbaren Einfluß von ADH auf das Nephron verdienen die Veränderungen im Renin sezernierenden System eine verstärkte Beachtung, seitdem WERNING et al. (1969) und RÖSSLER et al. (1972) eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) bei Kranken mit Diabetes insipidus zeigen konnten. Da die Erhöhung der PRA in einer Verschiebung der Serumosmolarität begründet sein soll, muß diese für zentrale Formen festgestellte Veränderung gleichfalls auch bei Fällen mit familiärem D.i.renalis zu finden sein. Durch die Bestimmung der Serum-Renin-Aktivität bei dem Patienten, dem die hier untersuchte Gewebsprobe entstammt, konnte diese Annahme bestätigt werden. Damit lag es nahe, nach Veränderungen des juxtaglomerulären Apparates (JGA) zu suchen, um so mehr, als die Durchsicht der Lite-

ratur ergibt, daß in den bisherigen pathologisch-anatomischen Arbeiten über den familiären D.i.renalis (Lit. s.Seite 18)der JGA nicht berücksichtigt wurde.
In Ergänzung zu den klinischen Mitteilungen von WERNING et al. (1969) und RÖSSLER et al. (1972) kann mit den vorliegenden Beobachtungen somit erstmals eine morphologische Überprüfung des JGA gegeben werden. An seiner Aktivitätssteigerung lassen unsere Befunde keinen Zweifel. Lichtmikroskopisch sprechen dafür: 1.die Erhöhung der Anschnitthäufigkeit der Gefäßpolregion, aus der eine Vergrößerung des JGA gefolgert werden darf (vgl. HELBER et al.,1970); 2.der mit 72,2 erhobene juxtaglomeruläre Granulationsindex (JGI) nach HARTROFT (Normalwerte: 0-10, vgl. S.23) und 3.die kräftige Granulierung der gesamten Zellpopulation zwischem dem Endothel der juxtaglomerulären Arteriolen und der Macula densa, also auch der Goormaghtigh'schen Zellen (Abb. 1b); elektronenmikroskopisch: a) die reichliche, zu 2/3 spezifische Granulation fast aller Zellen des juxtaglomerulären Zellkomplexes (MEYER,1972), die ein zusammenhängendes Polster bilden und auch in den intraglomerulären Teil des Gefäßstiels hineinreichen (Abb. 2 u. 3), b) das Vorhandensein vieler Protogranula (BARAJAS,1966) (Abb. 4a,b,c,d) und c) die in den allermeisten Zellen vorhandenen allgemein-cytologischen Zeichen hoher zellulärer Syntheseleistung, wie das Auftreten zahlreicher freier Ribosomen und die kräftige Ausprägung des rauhen endoplasmatischen Retikulums und der Golgi-Apparate (FISHER et al.,1966) (Abb. 4a,c).

Zusammenfassend ergeben sich folgende Feststellungen:
1. Der vorliegende Fall eines familiären D.i.renalis zeigt eine Hypertrophie und Aktivitätszunahme des JGA. Dieser entspricht der hier beobachteten Hyperreninämie.
2. Da die vermehrte Reninausschüttung als Regulationseffekt bei einem verminderten extrazellulären Volumen aufzufassen ist, handelt es sich nicht um einen für unseren Einzelfall oder für den familiären D.i.renalis überhaupt spezifischen Befund. Auch bei Patienten mit anderen D.i.Formen dürfte eine Hypertrophie des JGA zu finden sein.

4.2.2. Vorstellungen zum Aufbau des juxtaglomerulären Apparates und zur Reninlokalisation

Nach dem ursprünglichen, lichtmikroskopisch erarbeiteten Konzept werden im JGA der Säuger folgende 4 Strukturelemente zusammengefaßt:

1. die epitheloiden granulierten Zellen des Vas afferens (RUYTER,1925; OBERLING,1927; GOORMAGHTIGH,1932,1936)
2. die im Dreieck zwischen dem präglomerulären Abschnitt der beiden Arteriolen und der Macula densa gelegenen Goormaghtigh'schen Zellen (GOORMAGHTIGH,1932,1936, Synonym: Pseudo-Meissner'sche Zellen; ZIMMERMANN,1933; OBERLING u. HATT, 1960,Synonym: Lacis).
3. die Macula densa (PETER,1907; ZIMMERMANN,1933) und
4. die paraportalen Zellen (BECHER,1939, Synonym: Becher'sche Zellen).

Nachdem RUYTER (1925) bei Maus und Ratte und OBERLING (1927) beim Menschen granulierte epitheloide Zellen in der Media des Vas afferens beschrieben hatten, die glatten Muskelzellen entstammen sollten, berichtet GOORMAGHTIGH (1932) über kleine, säulenförmig übereinander getürmte Zellen in diesem Bereich. ZIMMERMANN (1933) führt für den schon von PETER (1907) beschriebenen, in unmittelbarer Nähe des Gefäßpols liegenden besonderen Abschnitt des distalen Tubulus den Begriff der Macula densa ein. Die Existenz granulierter oder epitheloider Zellen streitet er für sein Material ab (Azanfärbung . Allerdings zeigt er granulierte Zellen in Abb. 5 seiner Arbeit). Zwischen Vas afferens und Macula densa findet er eine dichte, in feines Faserwerk eingelagerte Zellansammlung, der er den Namen Polkissen gibt. Sie reicht manchmal bis an die endotheliale Basalmembran des Vas afferens heran, ist manchmal aber auch von dieser durch eine Schicht glatter Muskelzellen getrennt. Seiner Meinung nach entstammen die Polkissenzellen nicht den glatten Muskelzellen, sondern "embryonalen Zellen, die sonst zu glatten Muskelzellen zu werden pflegen, sich aber in anderer Richtung entwickelt haben". GOORMAGHTIGH (1936) differenziert entsprechend seiner 1932 gegebenen Einteilung den Zimmermann'schen Polkissenbereich in granulierte epitheloide Zellen im Mediabereich des Vas afferens und die Pseudo-Meissner'schen Zellen zwischen den präglomerulären Arteriolen. Diesem "myoneuroarteriellen juxtaglomerulären" Apparat ordnet er die Macula densa zu, in der er ein sensorisches Element sieht, das über die Pseudo-Meissner'schen Zellen den präglomerulären Arteriolenabschnitt mit dem distalen Tubulus funktionell verknüpft.

Nachdem erstmals ELAUT (1934) und später GOORMAGHTIGH und GRIMSON (1939) den JGA mit der Bildung von Renin in Verbindung gebracht hatten - eine Hypothese, die u.a. auch von HARTROFT

und HARTROFT (1953), COOK und PICKERING (1959), TOBIAN (1959), HARTROFT und EDELMAN (1960), BING und KAZIMIERCZAK (1962), ROBERTSON et al. (1965) und COOK (1968) aufgegriffen und bestätigt worden ist - galt besonderes Interesse dem Problem, welchem der 4 Anteile des JGA die Reninproduktion und -sekretion zuzuschreiben sei. Aufgrund heutiger Kenntnisse kann man dazu feststellen: keine Bedeutung haben wohl die paraportalen Zellen, für deren Existenz sich seit der frühen elektronenmikroskopischen Untersuchungen des JGA (OBERLING u. HATT,1960; THOENES,1961; BUCHER,1961 u.a.) wie auch in der eigenen keine Hinweise ergaben. Verschiedentlich sind die Macula-densa-Zellen als Ort der Reninsynthese angesehen worden (BING u. KAZIMIERCZAK,1959; WARREN et al.,1966), doch ist diese Möglichkeit z.T. von den Autoren selbst wieder abgelehnt worden(BING et al.,1967). Heute gelten als Reninbildner in erster Linie die epitheloiden Zellen im Bereich der glomerulusnahen Arteriolen während die Frage der endokrinen Aktivität der Goormaghtigh'schen Zellen noch nicht einhellig beantwortet wird (s.u.). Eine Reninbildung von Seiten der Mesangiumzellen wird nur unter besonderen Umständen angenommen (DUNIHUE u. BOLDOSSER,1963). Das morphologische Äquivalent der endokrinen Tätigkeit aller dieser Zellen sieht man hauptsächlich in ihrer Granulierung.

4.2.3. Spezifische und unspezifische Granula im JGA

Für die Beurteilung der Granulation der JGA sind beim Menschen und bei den meisten Versuchstieren etwas unterschiedliche Verhältnisse gegeben: Bei den letzteren sind schon unter normalen Umständen die spezifischen (Renin-haltigen) Granula verhältnismäßig zahlreich und groß, so daß sie lichtmikroskopisch ohne weiteres erkannt werden können und gegenüber anderen, ebenfalls perjodat-positiven, z.B. lysosomalen Granula,so stark in der Überzahl, daß die lichtmikroskopisch nachweisbare Granulation mit der Renin haltigen praktisch gleichgesetzt werden kann. Dem entsprechen Verfahren zur quantitativen Auswertung granulierter Zellgruppen im histologischen Schnittpräparat von Rattennieren. Gute Übereinstimmung mit dem jeweils feststellbaren Reningehalt einer Niere zeigt der von HARTROFT u. HARTROFT (1953) eingeführte juxtaglomeruläre Granulationsindex (JGI) (TOBIAN et al.,1959;

GROSS,1965). Gegenüber anderen quantitativen Methoden zur Erfassung des juxtaglomerulären Funktionszustandes, z.B. dem ebenfalls häufig verwendeten GCC (Granular Cell Count, DUNIHUE u. ROBERTSON,1957) gilt er als genauer, wenn auch als aufwendiger in der Bestimmung (vgl. SCHNEIDER,1970).

Auch zur Beurteilung menschlicher Nieren ist der JGI nach HARTROFT immer wieder herangezogen worden (PITCOCK u. HARTROFT,1958; COHEN et al.,1965; KIHARA,1968; WEGMANN,1970). Als Normalwerte wurden 10,9 (PITCOCK u. HARTROFT,1958), 10,0 (COHEN et al.,1965) und 10,05 (KIHARA,1968) angegeben. Allerdings bestehen gegen seine Verwendung beim Menschen auch gewichtige Einwände (am eigenen vielfältigen Vergleichsmaterial konnte ein JGI nicht bestimmt werden, vgl. BOHLE,1968), da hier die epitheloiden Zellen granulaärmer und die einzelnen Granula kleiner sind als bei Nagern und weil gerade beim Menschen neben den echten Sekretgranula regelmäßig auch unspezifische, lipofuscinartige Granula vorkommen (BIAVA u. WEST,1965,1966 b,c, FISHER et al.,1966), die lichtmikroskopisch selbst durch die sogenannten spezifischen Färbungen nicht von den echten zu unterscheiden sind (ROUILLER u. ORCI,1971).

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung unseres Materials fiel uns auf, daß im Verlauf der Media der afferenten Arteriole lipofuscinartige Körperchen erst in solchen Zellen gehäuft auftreten, die deutliche Zeichen einer endokrinen Aktivität zeigen, in den typischen glatten Muskelzellen weit seltener zu finden sind (siehe jedoch BIAVA u. WEST,1965). Es ist daher zu fragen, ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen den echten und den lipofuscinartigen Granula besteht und wenn ja, welcher Art die Beziehung zwischen den beiden Granulationselementen sein könnte. Eine kritische Sichtung aller elektronenmikroskopisch dargestellten Granula zeigt ein breiteres Typenspektrum, als es nach der Klassifizierung - reife echte Sekretgranula nebst Vorstufen auf der einen, unspezifische, lipofuscinartige Granula auf der anderen Seite (BIAVA u. WEST,1966 c) - zu erwarten ist (Abb. 4b, e-g). So macht sich bei einigen Granula ein zunehmender Verlust ihrer Homogenität bemerkbar. Man beobachtet Einschlüsse wie glycogenartige Partikel, kleinere und größere Vesikel, multivesicular bodies, myelinartige Figuren und/oder wolkenartige oder

grobgranuläre Verdichtungen. Diese Veränderungen bleiben teils diskret angedeutet, teils ergreifen sie das ganze Granulum oder große Teile davon und führen unter weiterer Verdichtung oder Abblassung bestimmter Partien zum Bild typischer lipofuscinartiger Granula (Abb. 4b).

Die beschrieben Einschlüsse sind bereits von anderen Autoren erwähnt worden: LATTA u. MAUNSBACH (1962), LEE et al. (1966), BARAJAS u. LATTA (1963) fanden Myelinfiguren, BIAVA u. WEST (1966 c) Membranbruchstücke und Glycogenpartikel, BARAJAS (1966) und ROUILLER u. ORCI (1971) optisch leere Vesikel und Membranfragmente. Solche Veränderungen sollen im hyperaktiven JGA am häufigsten sein (ROUILLER u. ORCI,1971).

BIAVA u. WEST (1966 c) erklären diese Einschlüsse als Residuen der Fusion unreifer Granula, in deren Verlauf zufällig periprotogranulär liegende Cytoplasmateile und Organellen mit in die Membran des neuen Granulum gelangen. Unsere Beobachtungen legen nahe, daß sie zusätzlich auch durch lysosomale Vorgänge entstehen, die in Verbindung mit r e i f e n Sekretgranula ablaufen. Diese Auffassung wird gestützt durch die Befunde von FISHER et al. (1966) und LEE et al. (1966), die histochemisch-elektronenmikroskopisch über einem Großteil der echten Sekretgranula menschlichen bzw. tierischen Materials saure Phosphatase nachweisen konnten.

Wenn reife Sekretgranula in das lysosomale System eingehen sollen, so ist dabei an einen Mechanismus nach Art der Autophagie zu denken, d.h. an einen Vorgang, bei dem abbauwürdiges Zellmaterial innerhalb des Cytoplasmas von Membranen umgeben (=segregiert) und zum Inhalt einer autophagischer Vakuole (Autophagosom) wird und dann durch deren Umwandlung in eine lysosomale Vakuole (Autolysosom) fortschreitende Degradierung erfährt. Als Resultat der Autophagie entstehen vielfach lysosomale Restkörper, zu denen auch Lipofuscin zu rechnen ist. Aus Erfahrungen bei anderen Zellarten ist zu schließen, daß der Anstoß zumindest zur physiologischen Autophagie von dem abbauwürdigen Zellmaterial (z.B. Mitochondrien, Microbodies, Endoplasmatisches Retikulum) ausgeht und daß bei der Segregation - offenbar mehr zufällig - auch noch andere Cytoplasmabestandteile in eine solche Vakuole mit eingeschlossen werden. Von manchen Sekret produzierenden Drüsenzellen

(eosinophile, LH produzierende HVL-Zellen lactierender Ratten [SMITH u. FARQUHAR,1966], A-Zellen des Rattenpankreas [ORCI et al.,1968]) ist bekannt, daß Sekretgranula ebenfalls den Anstoß zur Autophagie geben können. Ein solcher Vorgang wird mit "Krinophagie" bezeichnet.

Danach zweifeln wir nicht daran, daß auch in den juxtaglomerulären Zellen Vorgänge nach Art der Krinophagie eine Rolle spielen. Denn die beschriebenen (Abb. 4b, e-g) inhomogenen Granula stellen nach unserer Auffassung Zwischenformen einer Reihe dar, an deren einem Ende reife spezifische, an deren anderem unspezifische, lipofuscinartige Granula stehen. Alle Granula sind perjodatreaktiv, da Mucopolysaccaride in jedem Fall als "Matrixsubstanz" fungieren.

Das Auftreten von Lipofuscin-Granula in juxtaglomerulären Zellen, das bislang als Störfaktor für die lichtmikroskopische Bewertung der Granulation angesehen wurde, erscheint danach in einem anderen Licht: In teilweiser Anlehnung an die Vorstellungen von ROUILLER u. ORCI (1971) stellen wir die lipofuscinartigen Granula der juxtaglomerulären Zellen in einen direkten Entwicklungszusammenhang mit den echten Sekretkörperchen dergestalt, daß in hypersekretorischen Zellen in vermehrtem Maße Krinophagie abläuft und deshalb auch in größerer Zahl lysosomale Restkörper in Form lipofuscinartiger Granula anfallen.

Auch unter Außerachtlassen des Verhältnisses zwischen reifen echten und lipofuscinartigen Granula (2:1), bei dem sich die überwiegende Zahl der ausgewerteten Granula als Renin-haltig erwies, muß ein JGI wie bei uns in jedem Fall als deutlich erhöht angesehen werden, da nach dem oben gesagten der Anteil der lipofuscinartigen Granula von der Zahl und der funktionellen Relevanz her eine Einschränkung bei der Bewertung nicht erforderlich macht.

4.2.4. Reninbildungsorte im juxtaglomerulären Apparat

In der eingangs gegebenen Einteilung des JGA ist auf Grund verschiedener topographischer Lage und verschiedener Form und Struktur zwischen epitheloiden und Goormaghtigh'schen Zellen unterschieden worden. Hinsichtlich der endokrinen Funktion ist diese Einteilung auch nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen lange Zeit aufrecht erhalten worden, weil die sogenannten epitheloiden Zellen stets spezifische Granula enthalten und dadurch ihre endokrine Funktion dokumentieren, die Goormaghtigh'schen Zellen dagegen in aller Regel granulafrei sind, so daß ihnen eine endokrine Funktion nicht ohne weiteres zugesprochen werden konnte ("granulierte" und "ungranulierte" juxtaglomeruläre Zellen; THOENES,1961). An anderweitigen Deutungsversuchen fehlt es daher nicht (Makrophagen, Übermittler osmotischer Information, fibrocytäre Stützfunktion; vgl. HATT,1967), nachdem sich die ursprüngliche Auffassung (nervale Elemente) als nicht haltbar erwiesen hatte.

Es hat sich gezeigt, daß die Unterscheidung von epitheloiden und Goormaghtigh'schen Zellen, die bei Maus und Ratte relativ leicht durchführbar ist, beim Menschen auf größere Schwierigkeiten stößt. Beide Zellgruppen gehen hier fließend ineinander über. Das hat schon BIAVA u. WEST (1966 b,c) veranlaßt, die juxtaglomerulären Zellen als e i n e Population anzusehen und diese nach lichtmikroskopischen Kriterien (Kerncharakteristik, Vakuolisierung) in drei Gruppen zu unterteilen.

Als sicherstes morphologisches Kriterium für die endokrine Funktion einer juxtaglomerulären Zelle hat das Vorkommen spezifischer Granula zu gelten. Wenn wir unsere elektronenmikroskopischen, am aktivierten JGA gewonnenen Photomontagen daraufhin sichten, so sind spezifische Granula eindeutig nachweisbar für:

1. die in der Media des präglomerulären Abschnitts der beiden Arteriolen liegenden sog. epitheloiden Zellen, wobei das Vas efferens eine schwächere Granulation besitzt als das Vas afferens (Abb. 1 a),
2. die Goormaghtigh'schen Zellen, die damit nur noch dadurch gekennzeichnet sind, daß sie außerhalb der Gefäßmedia liegen und daß sie mit abgeplatteten Fortsätzen versehen sind (Abb. 2 u. 3)

3. die subendothelialen Gefäßwandzellen im glomerulären Infundibulum (bzw. Exfundibulum), d.h. bereits innerhalb der Umschlagfalte der Bowman'schen Kapsel.
4. Die Mesangiumzellen weisen ebenfalls eine regelmäßige Granulierung auf, die der der juxtaglomerulären Zellen sehr ähnelt. Die Granula sind hier jedoch spärlicher und etwas kleiner (Abb. 5a,b).

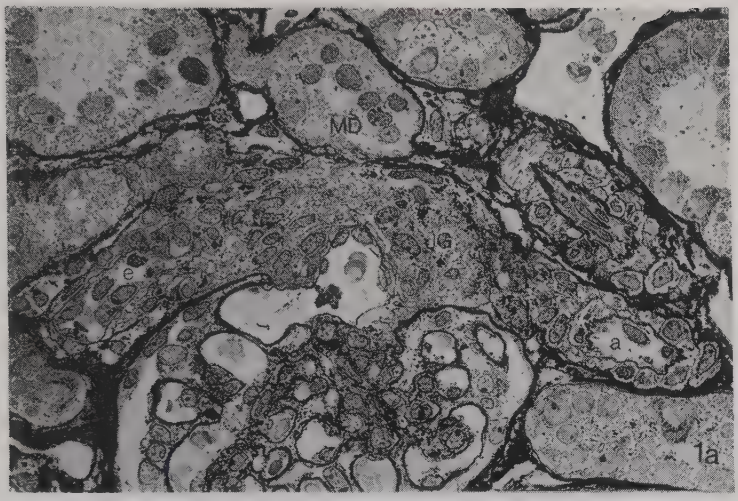
Diesen strukturellen Gemeinsamkeiten entspricht eine enge entwicklungsgeschichtliche Verwandtschaft.Sowohl die glatten Gefäßmuskelzellen dieses Bereichs, aus denen epitheloide Zellen entstehen sollen, als auch die 4 eben genannten Zellgruppen selbst entstammen einem einheitlichen periendothelialen Blastem, das sich mit in den Spalt zwischen dem heranreifenden Glomerulum und der Macula densa-Anlage drängt und aus dem sich die einzelnen Elemente entsprechend der verschiedenen funktionellen Beanspruchung in unterschiedlicher Schnelligkeit entwickeln (KAZIMIERCZAK,1971).

Die elektronenmikroskopisch am hypertrophierten JGA bei familiärem D.i.renalis festgestellten bzw. wahrscheinlich gemachten Reninbildungsorte sind in Abb. 1b zusammenfassend schematisch dargestellt. Es zeigt sich, daß nicht nur die üblicherweise mit der Reninbildung in Verbindung gebrachten epitheloiden Zellen in den Arteriolen, sondern offensichtlich auch alle übrigen Zellen an der Reninsekretion beteiligt sind, für die eine solche Möglichkeit aufgrund von Einzelbeobachtungen bisher angenommen bzw. diskutiert worden ist.

Da unsere Befunde unter den Bedingungen der erhöhten Reninproduktion gesammelt wurden, sind zwei Deutungen möglich:

1. Schon unter normalen Umständen umfaßt das Renin bildende System alle in Abb. 1 b dargestellten juxtaglomerulären und intraglomerulären Zellgruppen, wobei eine von den epitheloiden über die Goormaghtigh'schen Zellen zu den Mesangiumzellen abfallende sekretorische Aktivität vorliegt. In den Mesangiumzellen müßte die Sekretion so gering sein, daß sie morphologisch nicht zum Ausdruck kommt.
2. Unter normalen Umständen wird die Reninsekretion hauptsächlich von den epitheloiden Zellen der juxtaglomerulären Arteriolen getragen, während Goormaghtigh- und Mesangiumzellen

als Reservepopulation fungieren (THOENES,1971). Steigt der Reninbedarf über die Leistungskapazität der epitheloiden Zellen hinaus an, so werden die Reservezellen aktiviert und nehmen dann in morphologisch erkennbarer Form an der Reninproduktion teil (vgl. DUNIHUE u. BOLDOSSER,1963). - Solange nicht empfindlichere Methoden für den cytologischen Reninnachweis vorhanden sind, wird eine Entscheidung zwischen den beiden Versionen nicht möglich sein. In jedem Fall erscheint uns aber eine solche dynamische Verhaltensweise der Reninbildungsorte im JGA den verschiedenen Verhältnissen gerechter zu werden als die eingangs zitierte schematische Aufgliederung des JGA nach rein morphologischen Gesichtspunkten.



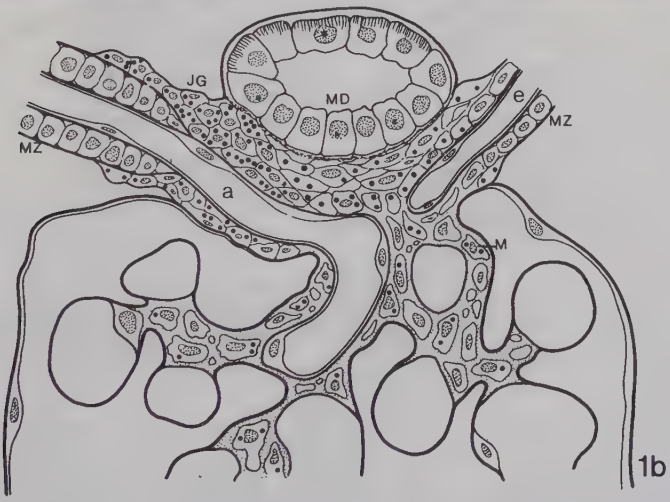


Abb. 1a Lichtmikroskopische, 1b schematische Übersichtsdarstellung eines glomerulären Gefäßpols mit kräftig entwickeltem, granuliertem juxtaglomerulären Zellkomplex und seinem Übergang ins Mesangium (1a LM, 670:1, Silbermethenamin). a=Vas afferens, e=Vas efferens, MZ= glatte Muskelzelle, JG=juxtaglomeruläre Zelle (Sekretgranula), M=Mesangium, MD=Macula densa.

Abb. 2 und 3

Originalgetreue Nachzeichnungen von Photomontagen des juxtaglomerulären Apparates mit Darstellung des Vas afferens und dem breiten Polster juxtaglomerulärer Zellen kurz vor dem Eintritt ins Glomerulum. JG= juxtaglomeruläre Zelle (Sekretgranula), G=Glomerulum, MZ=glatte Muskelzelle.

Abb.2: Montage zusammengesetzt aus 13 Einzelaufnahmen, Primärvergrößerung 2500:1, Abbildungsvergrößerung 5000:1.

Abb.3: Montage zusammengesetzt aus 64 Einzelaufnahmen, Primärvergrößerung 3000:1, vergrößert auf 6000:1, reproduziert auf 2000:1.

Eine Wiedergabe auf dem im Original verwendeten Transparentpapier ist bei dem hier gewählten Druckverfahren nicht möglich.

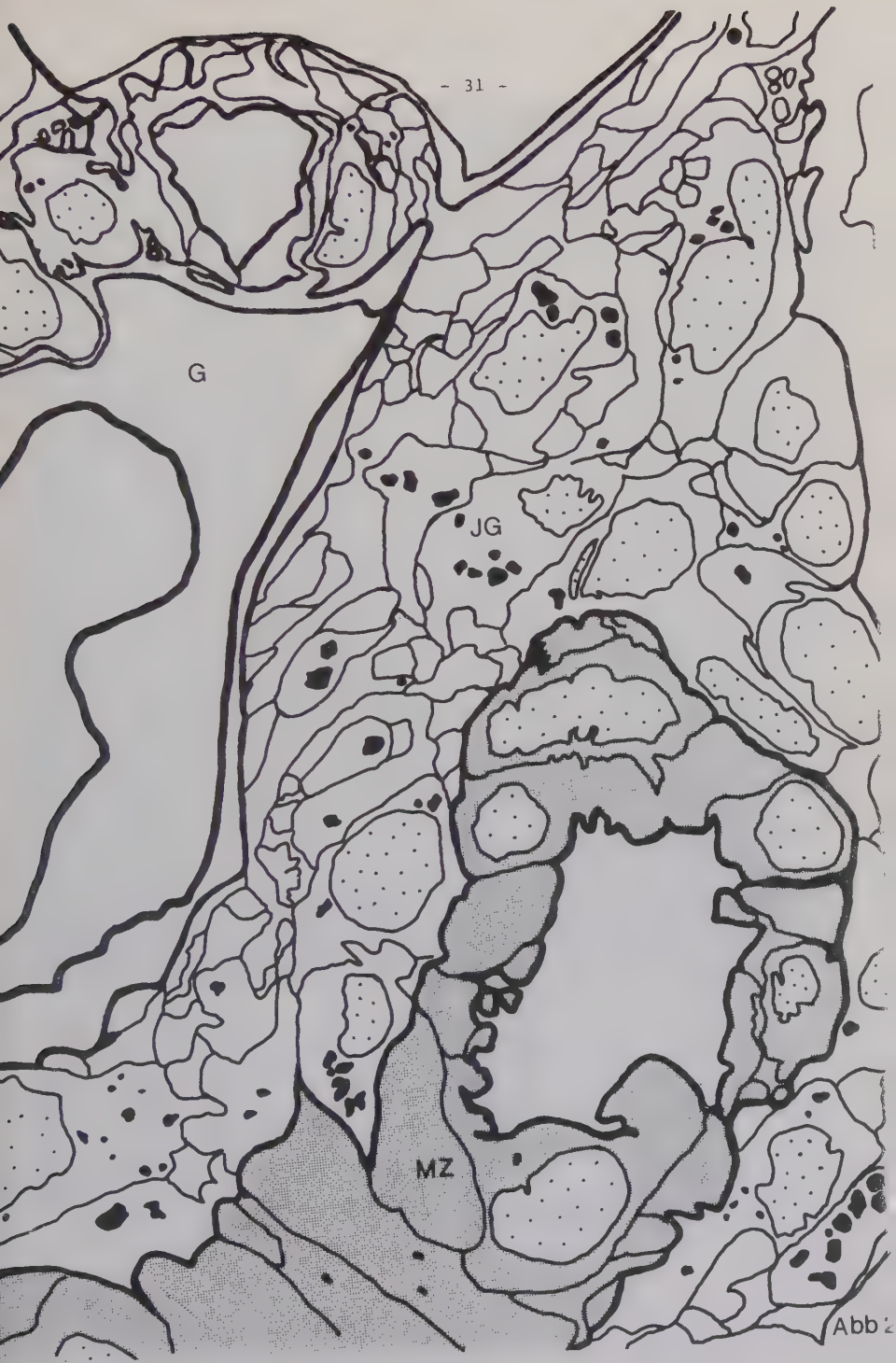


Abb 2

Abb 3

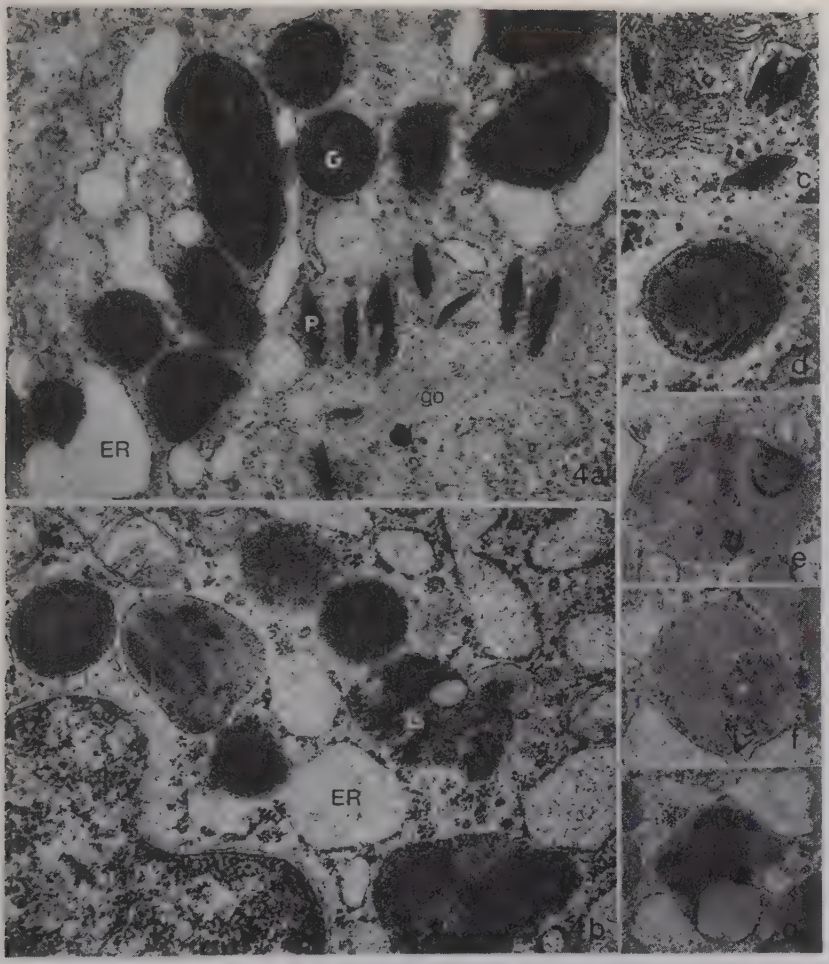
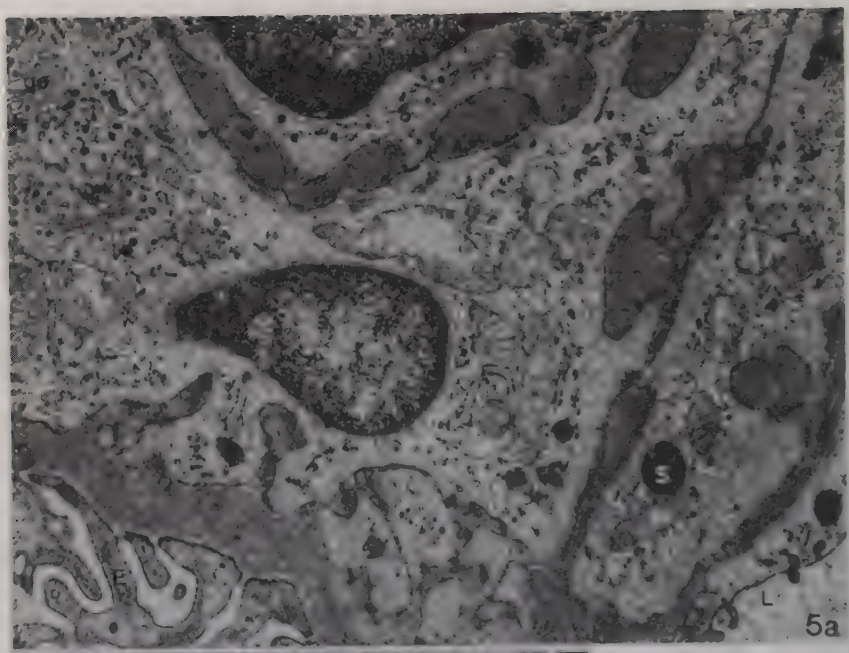


Abb.4 a Reife echte Sekretgranula (G) zwischen ausgeweiteten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) mit ihren Vorstufen (Protogranula, P) in enger Beziehung zum Golgi-Feld (go), EM 22750:1. b Sekretgranula verschiedener Altersstufen und ein Lipofuscin-ähnliches Granulum (L), EM 37000 zu 1. c Protogranula verschiedener Altersstufen in enger Beziehung zum Golgi-Feld, EM 32250:1. d konfluierende Protogranula innerhalb eines Sekretgranulums mit schon teilweise homogener Grundmatrix, EM 51760:1. e-g echte Sekretgranula im Begriff der Degradation, EM e,f 34900:1, g 21100:1.



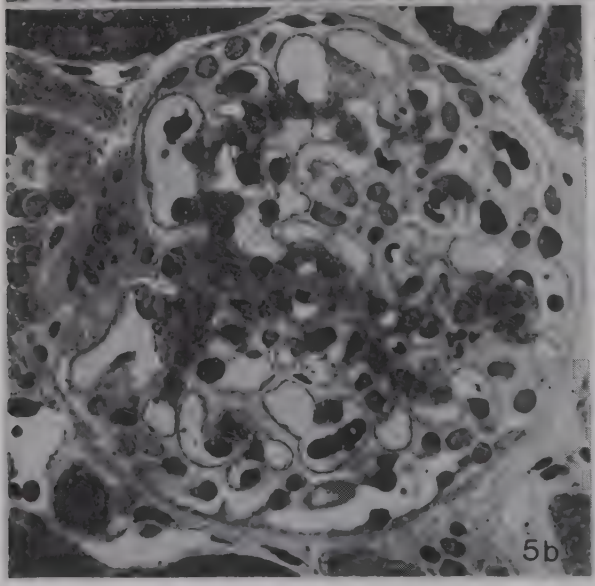


Abb. 5 a Periphere Mesangiumzellen mit deutlich entwickeltem Golgi-Apparat (go) und einzelnen Sekretgranulum-ähnlichen Granula (S). L=Kapillarlumen, E=Epithelzellfortsätze. EM 21600:1
b Glomerulum mit deutlich verbreitertem, teilweise granuliertem Mesangium in kontinuierlichem Zusammenhang mit dem juxtaglomerulären Zellkomplex, LM 670:1, Methylenblau.

6. Zusammenfassung

1. In der vorliegenden Arbeit wird die Frage nach Veränderungen der Feinstruktur der Niere bei familiärem Diabetes insipidus renalis untersucht. Besondere Berücksichtigung findet der juxtaglomeruläre Apparat, da hierzu für dieses Krankheitsbild bisher keine Beobachtungen vorliegen. Dabei werden über die Verhältnisse beim Diabetes insipidus hinausgehende Prinzipien der Histotopographie der Reninbildungsorte und der Beziehungen zwischen den verschiedenen Granulationselementen zueinander erörtert.

2. Zur Verfügung stand Nierengewebe eines 7 jährigen, an familiärem Diabetes insipidus renalis leidenden Knaben, das in offener Biopsie gewonnen worden war. Durchgeführt wurden licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen. Da der juxtaglomeruläre Apparat in der üblichen Weise elektronenmikroskopisch nur in Ausschnitten darstellbar ist, wurden nach Aufbringen der Schnitte auf großmaschige Trägernetze und trägerfreie Lochblenden bis zu 64 Einzelaufnahmen nebeneinanderliegender Gewebeteile zu großflächigen Montagen zusammengefügt. (Primärvergrößerungen 1000 bis 3000 : 1).

3. Während die Tubuli in Rinde und äußerer Markzone licht- und elektronenmikroskopisch keine Abweichungen von der Norm erkennen ließen, fanden sich am juxtaglomerulären Apparat alle Merkmale einer erhöhten Aktivität. Die Bestimmung des juxtaglomerulären Granulationsindexes nach HARTROFT ergab 72,2 (Norm: 0 bis 10) und entspricht den gefundenen Werten erhöhter Serum-Renin-Aktivität.

4. Neben typischen echten Sekretgranula (2/3 der Gesamtgranulation) und unspezifischen, lipofuscinartigen Granula (1/3 der Gesamtgranulation) werden atypische Granula beobachtet, die in sich und auch untereinander starke Dichteunterschiede aufweisen und oft zusätzliche Einschlüsse aus Zellmaterial ihrer Umgebung enthalten. Sie werden als Hinweis auf den Ablauf krinophagischer Vorgänge gedeutet. Lipofuscinartige Granula in den juxtaglomerulären Zellen werden danach als Indikatoren überschießender Sekretsynthese diskutiert.

5. Alle Granula treten in einem zusammenhängenden Zellpolster auf, das sich zuerst der Media der Arteriolen von außen anlegt, dann aber selbst unmittelbar den prä- und postglomerulären Gefäßabschnitt umscheidet, weiterhin den Goormaghtigh'schen Zellhaufen einschließt und entlang des in- bzw. exfundibulären Gefäßabschnittes ins Mesangium hineinreicht. Die Mesangiumzellen selbst waren gegenüber der Norm vermehrt (jedoch ohne Anzeichen eines anderweitigen, z.B. glomerulonephritischen Geschehens) und zeigten des öfteren Granula, die denen der juxtaglomerulären Zellen ähneln. Unter Hinweis auf die tierexperimentell belegte Möglichkeit einer aktiven Beteiligung der Mesangiumzellen an der Reninproduktion wird die im vorliegenden Fall beobachtete Mesangiumzellvermehrung in diesem Sinn interpretiert. Damit wird für den Menschen erstmalig wahrscheinlich gemacht, daß sich bei Stimulierung des juxtaglomerulären Apparates die endokrin aktive Zellpopulation über die bekannten Produktionsstätten (epitheloide Zellen der Arteriolen) hinaus unter Einbeziehung der Goormaghtigh'schen Zellen bis in das Glomerulum hinein morphologisch faßbar ausdehnt. Die Beteiligung aller Zellen des juxtaglomerulären Komplexes an der Bildung spezifischer Granula unter den Bedingungen einer erhöhten Reninproduktion läßt die Deutung zu, daß entweder auch unter normalen Umständen alle Zellen dieses Bereiches an der Reninproduktion teilnehmen, oder daß Goormaghtigh- (und Mesangium- ?) Zellen als Reservepopulation für den Fall fungieren, daß ein über die Leistungskapazität der epitheloiden Zellen hinausreichender Reninbedarf besteht.

7. Literatur

1. ABELSON,H.: Nephrogenic diabetes insipidus: a study of the fine structure of the kidney in a seven-month-old male. Pediat.Res. 2, 271-282 (1968)

2. ACKERKNECHT,E.H.: Zuckerkrankheit (Diabetes).In: Geschichte und Geographie der wichtigsten Krankheiten, S. 143. Stuttgart: F.Enke (1963)

3. ANDERSEN,B., USSING,H.H. (1957), zitiert bei ORLOFF u.HANDLER (1967)

4. BAILEY,P., BREMER,F. (1921), zitiert bei FORSSMAN (1945)

5. BARAJAS,L.: The development and ultrastructure of the juxtaglomerular cell granule. J.Ultrastruct.Res. 15, 400-413 (1966)

6. BARAJAS,L., LATTA,H.: The juxtaglomerular apparatus in adrenalectomized rats. Lab.Invest. 12, 1046-1059 (1963)

7. BARTHE,PH., REGNIER,CL., ROCHICCIOLI,P., FABRE,M.TH., BOUISSON,H.: Le rein des syndromes polyuro-polydipsiques de l'enfant. J.Urol. Nephrol.(Paris) 78, 355-360 (1972)

8. BECHER,H.: Über besondere Zellengruppen und das Polkissen am Vas afferens in der Niere des Menschen. Z.Wiss.Mikrosk. 53, 205-214(1936)

9. BIAVA,C., WEST,M.: Lipofuscin-like granules in vascular smooth muscle and juxtaglomerular cells of human kidneys. Am.J.Path. 47, 287-313 (1965)

10. BIAVA,C., WEST,M.: Fine morphology of human juxtaglomerular cells in patients with benign essential hypertension. Lab.Invest. 15, 1902-1920 (1966 a)

11. BIAVA,C., WEST,M.: Fine structure of normal human juxtaglomerular cells. I.General structure and intercellular relationships. Am.J. Path. 49, 679-721 (1966 b)

12. BIAVA,C., WEST,M.: Fine structure of normal human juxtaglomerular cells. II.Specific and nonspecific cytoplasmic granules. Am.J. Path. 49, 955-979 (1966 c)

13. BIGGART,J.H. (1935), zitiert bei BUCHBORN (1968)

14. BIGGART,J.H.: The anatomical basis for resistance to pituitrin in diabetes insipidus. J.Path. Bact. 44, 305-314 (1937)

15. BING,J., ESKILDSEN,P.C., FAARUP,P.: Location of renin on kidneys and extrarenal tissues. Circ. Res. 21, Suppl. 2, 3-13 (1967)

16. BING,J., KAZIMIERCZAK,J.:Location of renin in the kidney. Acta.Path.Microbiol.Scand. 47, 105-112 (1959)

17. BING,J., KAZIMIERCZAK,J.:Renin content of different parts of the juxtaglomerular apparatus. IV.Localization of renin in the kidney. Acta Pathol.Microbiol.Scand. 54, 80-84 (1962)

18. BLOOMFIELD,A.L.: Diabetes insipidus.In: A bibliography of internal medicine.Selected diseases, section 11.P. 130-139. Chicago: Univ.Chicago Press (1960)

19. BOHLE,A.: Niere und innere Sekretion unter besonderer Berücksichtigung der Morphologie des juxtaglomerulären Apparates. Verhandlg.Dtsch.Ges.Inn.Med. 74, 41-56 (1968)

20. BONJOUR,J.P., MALVIN,R.L.:Stimulation of ADH release by the renin-angiotensin system.Am.J.Physiol. 218, 1555-1559 (1970)

21. BRODEHL,J., BRAUN,L.:Familiärer nephrogener Diabetes insipidus mit voller Ausprägung bei einem weiblichen Säugling. Klin.Wschr. 42, 563-569 (1964)

22. BUCHBORN,E.: Nephrogener Diabetes insipidus und symptomatische ADH-Refraktärität. In: Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus. 3.Symp.Ges.Nephrol. (Hrsg. K.J.ULLRICH u.K.HIERHOLZER) S. 247-264 Bern,Stuttgart:H.Huber (1964)

23. BUCHBORN,E.: Störung der Harnkonzentrierung. In: Hdb. Inn.Med.,Bd.8,1, 5.Aufl. (Hrsg.:H. SCHWIEGK),S.491-673, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1968)

24. BUCHBORN,E., EDEL,H., ANASTASAKIS,S.: Zur Endokrinologie des distalen Nephron. I.Klinische Differenzierung und Messung der Phasen I, II und III der Harnkonzentrierung. Klin.Wschr. 37, 347-355 (1959)

25. BUCHER,O., REALE,E.: Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. I.Mitteilung: Problemstellung und erste Beobachtung. Z.Zellforsch. 54, 167-181 (1961)

26. BUTCHER,R.W., SUTHERLAND,E.W. (1962), zitiert bei ORLOFF u. HANDLER (1967)

27. CANNON,J.F.: Diabetes insipidus.Clinical and experimental studies with consideration of genetic relationships. Arch.Intern.Med. 96, 215-272 (1955)

28. CENANI,A., FRIEDERISZICK,F.K.:Familiärer renaler Diabetes insipidus. Z.Kinderheilk. 88, 318-346 (1963)

29. COHEN,R.J., SEVERANCE,R.C., WHITING,E.G., LUNDBERG,G.D.: A study of the juxtaglomerular body in primary aldosteronism. Ann.Intern.Med. 62, 569-575 (1965)

30. COOK,W.F.: The detection of renin in juxtaglomerular cells. J.Physiol. 194, 73P-74P (1968)

31. COOK,W.F., PICKERING,G.W.: The location of renin in rabbit kidney. J.Physiol. 149, 526-536 (1959)

32. DARMADY,E.M., OFFER,J., PRINCE,J., STRANACK,F.: The proximal convoluted tubule in the renal handling of water. Lancet II, 1254-1257 (1964)

33. DE LANGE,C. (1935), zitiert bei CENANI u. FRIEDERISZICK (1963)

34. DUNIHUE,F.W., BOLDOSSER,W.G.: Observations on the similarity of mesangial to juxtaglomerular cells. Lab.Invest. 12, 1228-1240 (1963)

35. DUNIHUE,F.W., VAN ROBERTSON,W.: The effect of desoxycorticosterone acetate and of sodium on the juxtaglomerular apparatus. Endocrinology 61, 293- 299 (1957)

36. ELAUT,L.: La structure de l'artère afférente du glomérule renal chez le chien hypertendu. Compt.Rend.Soc.Biol. 115, 1416-1418 (1934)

37. ELMER,A.W., KEDZIERSKI,J., SCHEPS,M. (1928), zitiert bei BUCHBORN (1968)

38. FALTA,W. (1938) zitiert bei BUCHBORN (1968)

39. FANCONI,G. (1938) zitiert bei BUCHBORN (1968)

40. FETTERMAN,G.H., FABRIZIO,N.S.: The application of renal microdissection to the study of kidney disease in infancy and childhood. Clin. Ped. 5, 626-634 (1966)

41. FISHER,E.R., PEREZ-STABLE,E., PARDO,V.: Ultrastructural studies in hypertension. I Comparison of renal vascular and juxtaglomerular cell alterations in essential and renal hypertension in man. Lab.Invest. 15, 1409-1433 (1966)

42. FLAX,L.J., GERSH,J.: Congenital renal tubular disfunction. Am.J.Dis.Child. 89, 602-605 (1955)

43. FORSSMAN,H.: On hereditary diabetes insipidus. Acta Med.Scand., Suppl. 159 (1945)

44. FRIEDERISZICK,F.K.: Familiärer renaler Diabetes insipidus. In: Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus. 3.Symp.Ges.Nephrol. (Hrsg.:K.J.ULLRICH u. K.HIERHOLZER) S. 317-323, Bern,Stuttgart:H.Huber (1964)

45. GEROK,W.: Diabetes insipidus renalis. In: Primäre Tubulopathien (Hrsg.:G.WEITZEL u.N.ZÖLLNER) S. 164-187, Stuttgart:Thieme (1969)

46. GODARD,G., MEGEVAND,A., DE SOUSA,R.C., MULLER,A.F.: Etude du métabolisme de l'aldostérone dans un cas de diabète insipide néphrogénique congénital. Ped.Res. 2, 22-28 (1968)

47. GOORMAGHTIGH,N.: Les segments neuromyo-artériels juxtaglomérulaires du rein. Arch.Biol. 43, 575-591 (1932)

48. GOORMAGHTIGH,N.: L' appareil neuro-artériel juxtaglomérulaire du rein; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifère. Compt.Rend.Soc.Biol. 124, 293-296 (1936)

49. GOORMAGHTIGH,N., GRIMSON,K.S.: Vascular changes in renal ischemia: cell mitosis in the media of the renal arterioles. Proc.Soc.Exptl. Biol.Med. 42, 227-228 (1939)

50. GRANTHAM,J.J., BURG,M.B.: Effect of vasopressin and cyclic AMP on permeability of isolated collecting tubules. Am.J.Physiol. 211, 255-259 (1966)

51. GROSS,F.: Renin-Angiotensin-System und Hochdruck. Wien.Klin.Wschr. 77, 609-614 (1965)

52. GROSS,F.: Physiologie und Pathologie des Renin-Angiotensin-Systems. In: Hdb.Inn.Med., Bd.8,2, 5.Aufl. (Hrsg.: H.SCHWIEGK), S. 35-168, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1968)

52. GROSS,F., SULSER,F. (1956), zitiert bei GROSS (1968)

53. HARTROFT,P.M., EDELMAN,R.: Renal juxtaglomerular cells in sodium deficiency. Effect of hypophysectomy. Localization of renin by fluorescent antibody technique. In: Edema Mech. Management, Hahnemann Symp. (J.H.MEYER, M.FUCHS,edts.), S.63-68, Philadelphia (1960)

54. HARTROFT,P.M., HARTROFT,W.S.: Studies on juxtaglomerular cells. I.Variations produced by sodium chloride and desoxy-corticosterone-acetate. J.Exp.Med. 97, 415-417 (1953)

55. HATT,P.Y.: The juxtaglomerular apparatus. In: Ultrastructure of the kidney (A.J.DALTON,F. HAGUENAU,edts.), S.101-141, New York-London: Academic Press (1967)

56. HAYMAN,K., FANCONI,G. (1926), zitiert bei BUCHBORN (1968)

57. HELBER,A., MEYER,D., SCHÜRHOLZ,J., BOHLE,A.: Zur Struktur und Funktion des juxtaglomerulären Apparates. Dtsch.Med.Wschr. 95, 2280-2288 (1970)

58. JØRGENSEN,F., WEIS BENTZON,M.: The ultrastructure of the normal human glomerulus. Thickness of glomerular basement membrane. Lab.Invest. 18, 42-48 (1968)

59. KAZIMIERCZAK,J.: Development of the renal corpuscle and the juxtaglomerular apparatus. Acta.Path. Microbiol.Scand.,Sect. A, Suppl. 218 (1971)

60. KIHARA,I.: Juxtaglomerular granular indices in various diseases. Acta Path.Jap. 18, 23-36 (1968)

61. KIRMAN,B.H., BLACK,J.A., WILKINSON,R.H., EVANS,P.R.: Familial pitressin-resistant diabetes insipidus with mental defect. Arch.Dis. Childh. 31, 59-66 (1956)

62. KOEFOED-JOHNSEN,V., USSING,H.H. (1953), zitiert bei ORLOFF u.HANDLER (1967)

63. LANGE,H., SEYBOLD,D., DÖLLE,W.: Harnkonzentrierung nach akutem Nierenversagen (ADH-Refraktärität ?). Klin.Wschr. 48, 1041-1046 (1970)

64. LATTA,H., MAUNSBACH,A.B.: The juxtaglomerular apparatus as studied electron microscopically. J.Ultrastruct.Res. 6, 547-561 (1962)

65. LEAF,A. (1960), zitiert bei LEAF (1967)

66. LEAF,A.: Membrane effects of antidiuretic hormone. Am.J.Med. 42, 745-757 (1967)

67. LEAF,A., HAYS,R.M. (1962), zitiert bei ORLOFF u. HANDLER (1967)

68. LEE,J.C., HURLEY,S., HOPPER,J.: Secretory activity of the juxtaglomerular granular cells of the mouse. Morphologic and enzyme histochemical observations. Lab.Invest. 15, 1459-1476 (1966)

69. LINNEWEH,F.: Diabetes insipidus renalis. Mschr.Kinderheilk. 106, 169-170 (1958)

70. LINNEWEH,F., BUCHBORN,E., DELBRÜCK,B.: Familiärer renaler Diabetes insipidus. Klin.Wschr. 35, 321-327 (1957)

71. LINNEWEH,F., JARAUSCH,K.H.: Diabetes insipidus renalis. Klin.Wschr. 39, 501-504 (1961)

72. LUFT,J.H.: Permanganate. A new fixative for electron microscopy. J.Biophys.Biochem. Cytol. 2, 799-802 (1956)

73. MACDONALD,W.B.: Congenital pitressin resistant diabetes insipidus of renal origin. Pediatrics 15, 298-311 (1955)

74. MANSON,A.D., YALOWITZ,P.A., RANDALL,R.V., GREENE,L.F.: Dilatation of the urinary tract associated with pituitary and nephrogenic diabetes insipidus. J.Urol. 103, 327-331 (1970)

75. MEYER,D.: Morphometrische Untersuchungen am juxtaglomerulären Apparat menschlicher Nieren. Veröff.Morph.Path. (Hrsg.: W.GIESE, W.BÜNGELER, G.SEIFERT, G.PETERS), Heft 90, Stuttgart: Fischer (1972)

76. MOREL,F., MYLLE,M., GOTTSCHALK,C.W.: Tracer microinjection studies of effect of ADH on renal tubular diffusion of water. Am.J.Physiol. 209, 179-187 (1965)

77. MORGAN,T., SAKAI,F., BERLINER,R.: In vitro permeability of medullary collecting ducts to water and urea. Am.J.Physiol. 214, 574-581 (1968)

78. MOVAT,H.Z.: Silver impregnation methods for electron microscopy. Am.J.Clin.Path. 35, 528-537 (1961)

79. OBERLING,CH.: L'existence d'une housse neuromusculaire au niveau des artères glomérulaires de l'homme. Compt.Rend.Acad.Scienc.(Paris) 184, 1200-1202 (1927)

80. OBERLING,CH., HATT,Y.: Etude de l'appareil juxtaglomérulaire du rat au microscope électronique. Ann. Anat.Path. 5, 441-474 (1960)

81. ORCI,L., JUNOD,A., PICTET,R.,RENOLD,A.E., ROUILLER,CH.: Granulolysis in A cells of endocrine pancreas in spontaneous and experimental diabetes in animals. J.Cell.Biol. 38, 462-466 (1968)

82. ORLOFF,J., HANDLER,J.S. (1961), zitiert bei ORLOFF u.HANDLER (1967)

83. ORLOFF,J., HANDLER,J.S.: The role of adenosine 3',5' -phosphate in the action of antidiuretic hormone. Am.J.Med. 42, 757-768 (1967)

84. PETER,K.: Die Nierenkanälchen des Menschen und einiger Säugetiere. Anat.Anz.(Jena)30, Erg.H. 114-124 (1907)

85. PITCOCK,J.A., HARTROFT,P.M.: The juxtaglomerular cells in man and their relationship to the level of plasma sodium and to the zona glomerulosa of the adrenal cortex. Am.J.Path. 34 863-883 (1958)

86. REYNOLDS,E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J.Cell Biol. 17, 208-213 (1963)

87. ROBERTSON,A.L.jr., SMEBY,R.R., BUMPUS,F.M., PAGE,J.H.: Renin production by organ cultures of renal cortex. Science 149, 650-652 (1965)

88. RÖMER,E. (1914), zitiert bei BLOOMFIELD (1960)

89. RÖSSLER,R., KLAUS,D., KLUMPP,F.: Plasmareninaktivität bei Diabetes insipidus. Dtsch.Med.Wschr. 97 1014-1015 (1972)

90. ROUILLER,CH., ORCI,L.: The structure of the juxtaglomerular complex. In: The kidney. Morphology, Biochemistry,Physiology (CH.ROUILLER, A.F. MULLER, edts.), Vol. IV, 1-80, New York-London: Academic Press (1971)

91. RUYTER,J.H.C.: Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia in der Mäuseniere. Z.Zellforsch. 2, 242-248 (1925)

92. SCHWARTZ,J.L., RASMUSSEN,H., SCHOESSLER,M.A., SILVER,L., FONG,C.T.O.: Relation of chemical attachment to physiological action of vasopressin. Proc.Nat.Acad.Sci.(Washington) 46, 1288-1298 (1960)

93. SCHNEIDER,K.U.: Morphometrische Untersuchungen am juxtaglomerulären Apparat der Niere bei experimentellem Drosselungshochdruck. Inaug.Diss.Med.Fak.Marburg (1970)

94. SKINNER,H.A.: Diabetes. In: The origin of medical terms. 2nd edit., p. 139 , Baltimore: Williams & Wilkins (1961)

95. SMITH,R.E., FARQUHAR,M.G.: Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland. J.Cell. Biol. 31, 319-347 (1966)

96. TAKAHASHI,K., KAMIMURA,M., SHINKO,T., TSUJI,S. (1966), zitiert bei ORLOFF u.HANDLER (1967)

97. TEN BENSEL,R.W.: Progressive hydronephrosis, hydroureter, and dilatation of the bladder in siblings with congenital nephrogenic diabetes insipidus. J.Pediatr. 77, 439-443 (1970)

98. THOENES,W.: Zur Feinstruktur der Macula densa im Nephron der Maus. Z.Zellforsch. 55, 486-499 (1961)

99. THOENES,W.: Diskussionsbemerkung. In: Fortschritte der Nephrologie. VII Symp.Ges.Nephrol. (Hrsg.: A.BOHLE, G.E.SCHUBERT), S. 445 Stuttgart: Schattauer (1971)

100. TOBIAN,L.: Studies of renin and juxtaglomerular cells, components of a regulation system in the kidney. J.Lab.Clin.Med. 54, 951-957 (1959)

101. TOBIAN,L., JANECEK,J., TOMBOULIAN,A.: Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. Proc.Soc.Exptl.Biol. Med. 100, 94-96 (1959)

102. UHLICH,E., BUCHBORN,E.: Diabetes insipidus (Einteilung, Diagnostik, Therapie). Internist 13, 141-147 (1972)

103. ULLRICH,K.J., DRENCKHAHN,F.O., JARAUSCH,K.H.: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und -verdünnung. Über das osmotische Verhalten von Nierenzellen und die begleitende Elektrolytanhäufung im Nierngewebe bei verschiedenen Diuresezuständen. Pflüg.Arch. Ges.Physiol. 261, 62-77 (1955)

104. ULLRICH,K.J., RUMRICH,G., FUCHS,G.: Wasserpermeabilität und transtubulärer Wasserfluß corticaler Nephronabschnitte bei verschiedenen Diuresezuständen. Pfügers.Arch.Ges.Physiol. 280, 99-119 (1964)

105. VEIL,W.H. (1923), zitiert bei BUCHBORN (1968)

106. WARING,A.J., KAJDI,L., TAPPAN,V.A.: A congenital defect of water metabolism. Am.J.Dis.Child. 69, 323-324 (1945)

107. WARREN,B., JOHNSON,A.G., HOOBLER,S.W.: Characterization of the renin-antirenin system. J.Exptl.Med. 123, 1109-1128 (1966)

108. WATSON,M.L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. J.Biophys. Biochem.Cyt. 4, 475-478 (1958)

109. WEGMANN,W.: Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere bei primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus. Virchows Arch.Abt.A Path. Anat. 349, 21-47 (1970)

110. WERNING,C., BAUMANN,K., WEIDMANN,P., GYSLING,E., SIEGENTHALER,W.: Die Plasmareninaktivität bei dekompensiertem und nicht-dekompensiertem Diabetes insipidus. Zugleich ein Beitrag zur Regulation der Reninsekretion. Schweiz.Med.Wschr. 99, 661-668 (1969)

111. WERNING,C., SIEGENTHALER,W.: Die Niere als endokrines Organ. Schweiz.Med.Wschr. 100, 1897-1903 (1970)

112. WIRZ,H. (1956), zitiert bei WIRZ (1968)

113. WIRZ,H.: Tubulusfunktionen, Membrantransporte, Harnkonzentrierung und Diureseformen. In: Hdb.Inn.Med.,Bd.8,1, 5.Aufl. (Hrsg.: H. SCHWIEGK), S. 99-136, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1968)

114. ZIMMERMANN,K.W.: Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. Z.Mikrosk.Anat.Forsch. 32, 176-278 (1933)

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden zusammen mit D.Gekle, W.Thoenes und H.Wernze veröffentlicht:

Dembowski,J., Gekle,D., Thoenes,W., Wernze,H.: Hyperreninämie und Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates bei familiärem Diabetes insipidus renalis. Klin.Wschr. (im Druck)

Herrn Professor Dr.med. W.Thoenes danke ich herzlich für die Überlassung meines Dissertationsthemas, für die stets freundliche, ermutigende und fördernde Hilfe während der ganzen Zeit bis zur Fertigstellung der Arbeit und für die Übernahme des Referates.
Für die Bereitstellung des bioptischen Materials und der klinischen und klin.-chemischen Daten danke ich den Herren Priv.Doz. Dr.D.Gekle und Dr.H.Wernze, Würzburg.
Allen Mitarbeitern des Instituts für Cytobiologie und Cytopathologie danke ich für ihre wertvolle Hilfe, insbesondere Herrn Dr.U.Schneider bei der Bestimmung des juxtaglomerulären Granulationsindexes, Frau Heide Storek und Frl. Hedwig Tschertner bei technischen und Herrn Volkwin Kramer bei fotografischen Arbeiten.
Herrn Professor Dr.D.Klaus danke ich für sein Interesse und für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 8. Dezember 1946 wurde ich als Sohn des Dr.med.Ulrich Dembowski und seiner Ehefrau Ursula geb. Werdermann in Lübeck geboren. Meine Kindheit und Schulzeit verlebte ich in Badenweiler und besuchte dort und im benachbarten Müllheim die Schule. Im Oktober 1966 bestand ich die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1966/67 nahm ich das Medizinstudium auf. Bis zum Bestehen der ärztlichen Vorprüfung studierte ich an der Universität des Saarlandes, dann an den Universitäten in Kiel, Wien und Marburg. Nach insgesamt 11 Semestern bestand ich am 4. August 1972 in Marburg die ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am Institut für Cytobiologie und Cytopathologie der Universität Marburg und führte dort meine im Juli 1970 begonnene Dissertationsarbeit über elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Niere bei familiärem Diabetes insipidus renalis zu Ende. Derzeit arbeite ich als Medizinalassistent im Sanatorium Victoria der Landesversicherungsanstalt Württemberg in Bad Nauheim.

Meine akademischen Lehrer an der Universität des Saarlandes und den Universitäten in Kiel, Wien und Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

In Saarbrücken und Homburg:

Altmann, Ammon, Booz, Dembowski, Eistert, von Fragstein, Gräser-Capuano, Haas, Heckmann, Kulenkampff, de Lattin, Leonhardt, Lindemann, Müser, Passow, Rolshoven, H.Schmidt, Sitte, Stahl, Stämpfli, Werth, Wulff, Zoch.

In Kiel:

Blümcke, Borm, Büttner, Eickenbusch, Gottstein, Griesser, Lennert, Löhr, Luh, Lüllmann, May, Ohnesorge, Overbeck, van Zwieten.

In Wien:

Artner, Berner, K.Chiari, Deutsch, Fellinger, Holzner, Husslein, Kaindl, Kraus, Kucsko, Navrátil, Novotny, Ringel, Slezak, Übelhör, Ullik.

In Marburg:

Bode, Bommer, Buchholz, Daume, Dölle, Doss, Exner, Friederich, Ganz, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob, Jahnke, Koch, Koransky, Kunz, Langer, Lehmann-Grube, Linneweh, Lütke, Mann, Martini, Neurath, Portig, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Siess, Straub, Strohmeyer, Thoenes, Voß.